

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Juni 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/051866 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/04, A61K 31/517, A61P 13/12, C07D 409/04, 407/04, 413/04, 213/50

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13061

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmelde datum:
21. November 2002 (21.11.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
101 61 767.4 15. Dezember 2001 (15.12.2001) DE

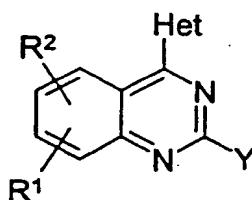
Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

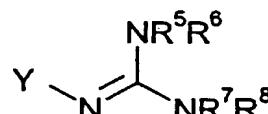
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-GUANIDINO-4-HETEROCYCLYLQUINAZOLINES

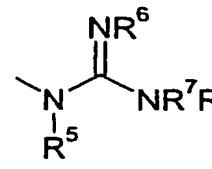
(54) Bezeichnung: 2-GUANIDINO-4-HETEROCYCLYL-CHINAZOLINE



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I): where (Y) = formula (I) or formula (III) and Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ have the given meanings, the salts and solvates and the use thereof as NHE-3 inhibitors.

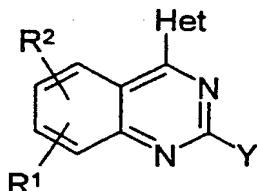
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I): worin (Y) Formel (I) oder Formel (III) bedeutet und Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Salze und Solvate und deren Verwendung als NHE-3-Inhibitoren.

WO 03/051866 A1

2-Guanidino-4-heterocyclyl-chinazoline

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

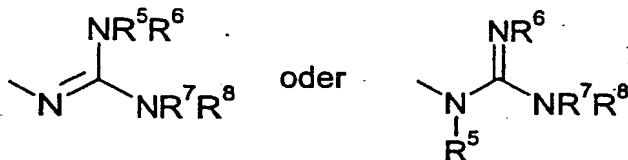
5



10

worin

Y



15

Het

einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R³ und/oder R⁴ substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest,

20

R¹, R²,
R³, R⁴

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF₃, CH₂CONH₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂A, CH₂NH₂, CH₂NA₂, CH₂NHA, CH₂OH, CH₂OA, OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃, CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CHO, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituiertes Phenyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl oder einen einfach oder mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituierten heterocyclischen Rest,

25

30

A

Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

Hal

F, Cl, Br oder I

35

R⁵, R⁶,

5 R^7, R^8 jeweils unabhängig voneinander H, Benzyl, Allyl oder eine andere Aminoschutzgruppe, A oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, CN, Hal oder CF_3 substituiertes Phenyl bedeutet, wobei R^5 und R^7 , R^5 und R^6 sowie R^7 und R^8 5-7-gliedrige Ringe bilden können,

10 sowie deren Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate.

15 Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I und deren Salze und Solvate als NHE-3-Inhibitoren.

20 15 Andere Inhibitoren des Natrium/Protonen-Austauschers Subtyp 3 sind z.B. in der EP 0 825 178 beschrieben.
Chinazolinyl-guanidinderivate sind beschrieben von V.I.Shvedov et al. in Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) 1980, 14, 532-538 oder in Khim. Farm. Zh. 1980, 14, 38-43, sowie von S.C.Bell et al. in J. Med. Pharm. Chem. 1962, 5, 63-69.

25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30 25 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit den Natrium/Protonen-Austauscher Subtyp 3 inhibieren.
Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

35 30 Es ist bekannt, daß der Na^+/H^+ -Austauscher eine Familie mit mindestens 6 unterschiedlichen Isoformen darstellt (NHE-1 bis NHE-6), die bereits alle kloniert sind. Während der Subtyp NHE-1 ubiquitär im ganzen Körper in allen Geweben verteilt ist, werden die übrigen NHE-Subtypen selektiv in spezifischen Organen wie in der Niere oder in der Lumenwand und

5 Kontraluminalwand des Dünndarms exprimiert. Diese Verteilung spiegelt die spezifischen Funktionen wider, denen die verschiedenen Isoformen dienen, nämlich einerseits die Regulation des intrazellulären pH-Werts und des Zellvolumens durch den Subtyp NHE-1 und andererseits die Na^+ -Aufnahme und -Wiederaufnahme in Darm und Niere durch die Isoformen NHE-2 bzw. NHE-3. Die Isoform NHE-4 wurde hauptsächlich im Magen gefunden. Die Expression von NHE-5 beschränkt sich auf Gehirn und Neuronengewebe. NHE-6 stellt diejenige Isoform dar, die den Natriumprotonenaustauscher in den Mitochondrien bildet.

10 10 Die Isoform NHE-3 wird insbesondere in der Apicalmembran der proximalen Nierentubuli exprimiert; ein NHE-3-Hemmstoff übt daher u.a. eine Nierenschutzwirkung aus.

15 15 Die therapeutische Verwendung eines selektiven Hemmstoffs für NHE-3-Isoformen ist vielseitig. NHE-3-Hemmstoffe hemmen oder verringern Gewebeschäden und Zellnekrosen nach pathophysiologischen hypoxischen und ischémischen Ereignissen, die zu einer Verstärkung der NHE-Aktivität führen, wie dies während Nierenischämie oder während der Entfernung, des Transports und der Reperfusion einer Niere bei der Nierenverpflanzung der Fall ist.

20 20 Die Verbindungen der Formel I wirken zytoprotektiv, indem sie die überschiessende Aufnahme von Natrium und Wasser in die Zellen von mit Sauerstoff unversorgten Organen verhindern.

25 25 Die Verbindungen der Formel I wirken blutdrucksenkend und eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe zur Behandlung der Hypertonie. Weiterhin eignen sie sich als Diuretika.

30 30 Die Verbindungen der Formel I wirken alleine oder in Verbindung mit NHE-Inhibitoren anderer Subtypspezifität antiischämisch und können verwendet werden bei Thrombosen, Atherosklerose, Gefäßspasmen, zum Schutz von Organen, z.B. Niere und Leber, vor und während Operationen, sowie bei chronischem oder akutem Nierenversagen.

35 35 Weiterhin können sie verwendet werden zur Behandlung von Schlaganfall, des Hirnödems, Ischämien des Nervensystems, verschiedenen Formen des Schocks, z.B. des allergischen, kardiologischen, hypovolaäischen oder

bakteriellen Schocks, sowie zur Verbesserung des Atemantriebs bei beispielsweise folgenden Zuständen: zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie und anderen Atemstörungen.

5 Durch die Kombination mit einem Carboanhydrase-Hemmer kann die Atmungstätigkeit weiter verbessert werden.

Die Verbindungen der Formel I wirken inhibierend auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und können daher zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, bei denen die 10 Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

Die Verbindungen der Formel I können verwendet werden gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen, endotheliale Dysfunktion, Organhypertrophien und - hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw.

15 Prostatahypertrophie.

Ferner eignen sie sich als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, der Atherosklerose, des Diabetes und proliferativer Erkrankungen.

Da die Verbindungen der Formel I auch den Spiegel der Serumlipoproteine 20 vorteilhaft beeinflussen, können sie zur Behandlung eines erhöhten Blutfettspiegels alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden.

25 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von

30 Schockzuständen.

35 Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur

Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.

10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur 15 Prophylaxe von akuten oder chronischen Nierenerkrankungen.

Methoden zur Identifizierung von Substanzen, die den Natrium/Protonen-Austauscher Subtyp 3 inhibieren, sind z.B. in US 5,871,919 beschrieben.

20 Die Verbindungen der Formel I sind zudem zur Behandlung von bakteriellen und parasitären Krankheiten geeignet.

Für alle Reste in den Verbindungen der Formel I, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

25 Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von Wasser oder anderen Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Hemi-, Mono- oder Dihydrate,

30 Alkoholadditionsverbindungen mit z.B. Methanol oder Ethanol oder auch Etheradditionsverbindungen.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, das linear oder verzweigt ist und 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome aufweist. A bedeutet vorzugsweise 35 Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder

2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Tri-methylpropyl.

5

OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy oder Butoxy.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, insbesondere F oder Cl.

10

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt werden können, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des

15

Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" umschließt von

20

aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem

25

Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Aminoschutzgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie

30

Allyloxycarbonyl (Aloc), Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy", synonym mit Z), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitrobenzyloxycarbonyl oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr).

35

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl,

CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

Vor- und nachstehend bedeutet Ph vorzugsweise einen unsubstituierten 5 Phenylrest, sofern nichts anderes angegeben wurde.

Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A, OA und/oder Hal substituierter aromatischer und insbesondere gesättigter heterocyclischer Rest. Dieser heterocyclische Rest kann ein oder mehrkernig sein und ist 10 vorzugsweise ein- oder zweikernig, insbesondere aber einkernig.

Vorstehend und nachfolgend kommt als heterocyclischer Rest bevorzugt z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 15 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 20 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 25 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chin-oxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl in Frage.

30 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Als heterocyclischer Rest kann also z. B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -35

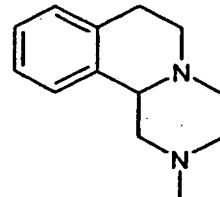
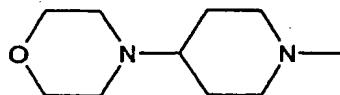
2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl verwendet werden.

15

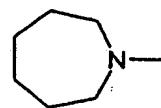
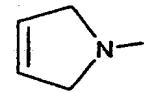
Die genannten heterocyclischen Reste können zusätzlich durch A, OA und/oder Hal substituiert sein.

20

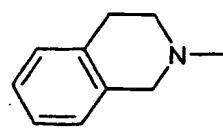
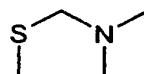
Weiterhin kann der heterocyclische Rest bevorzugt aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:



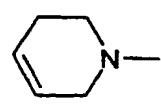
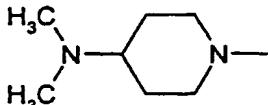
25

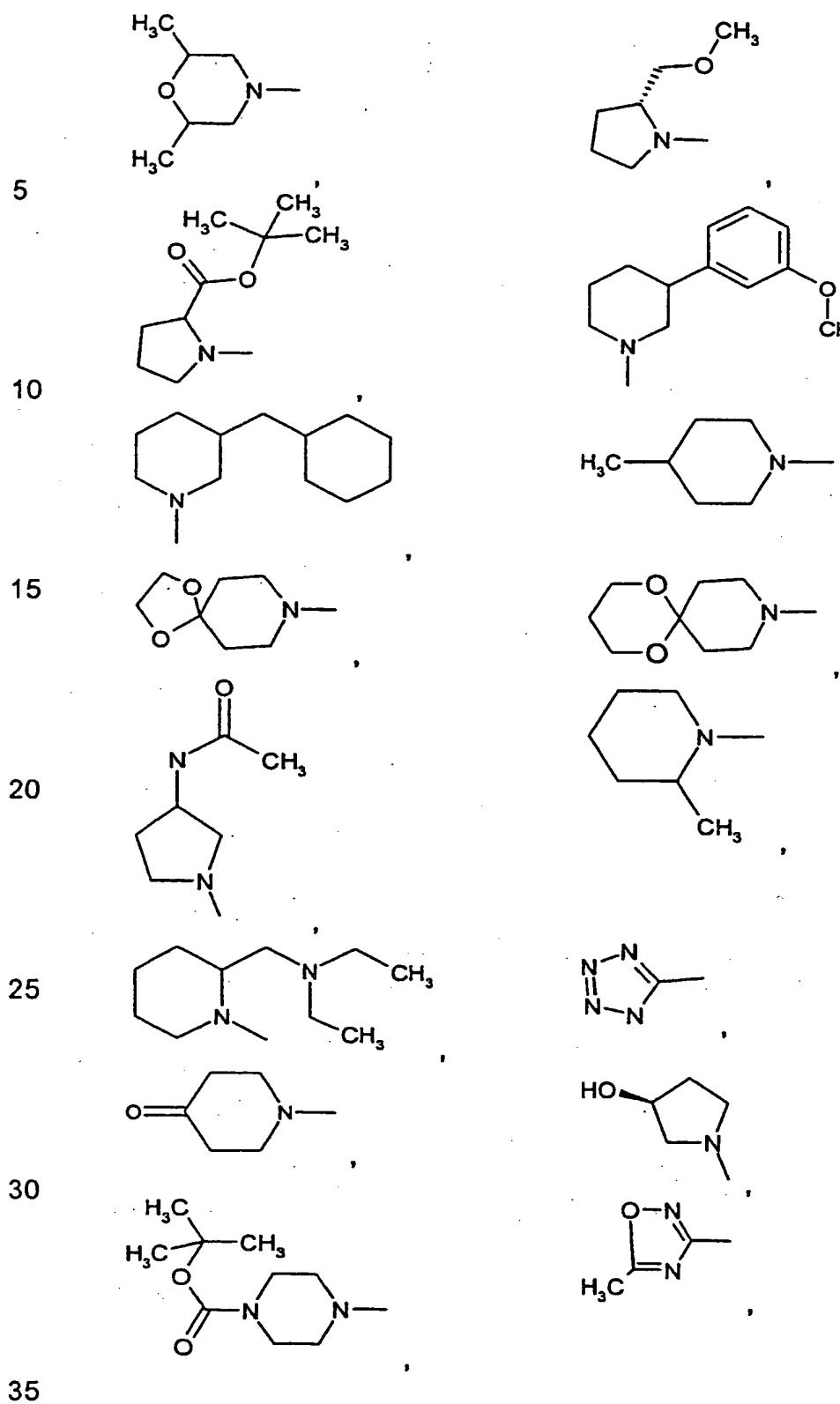


30

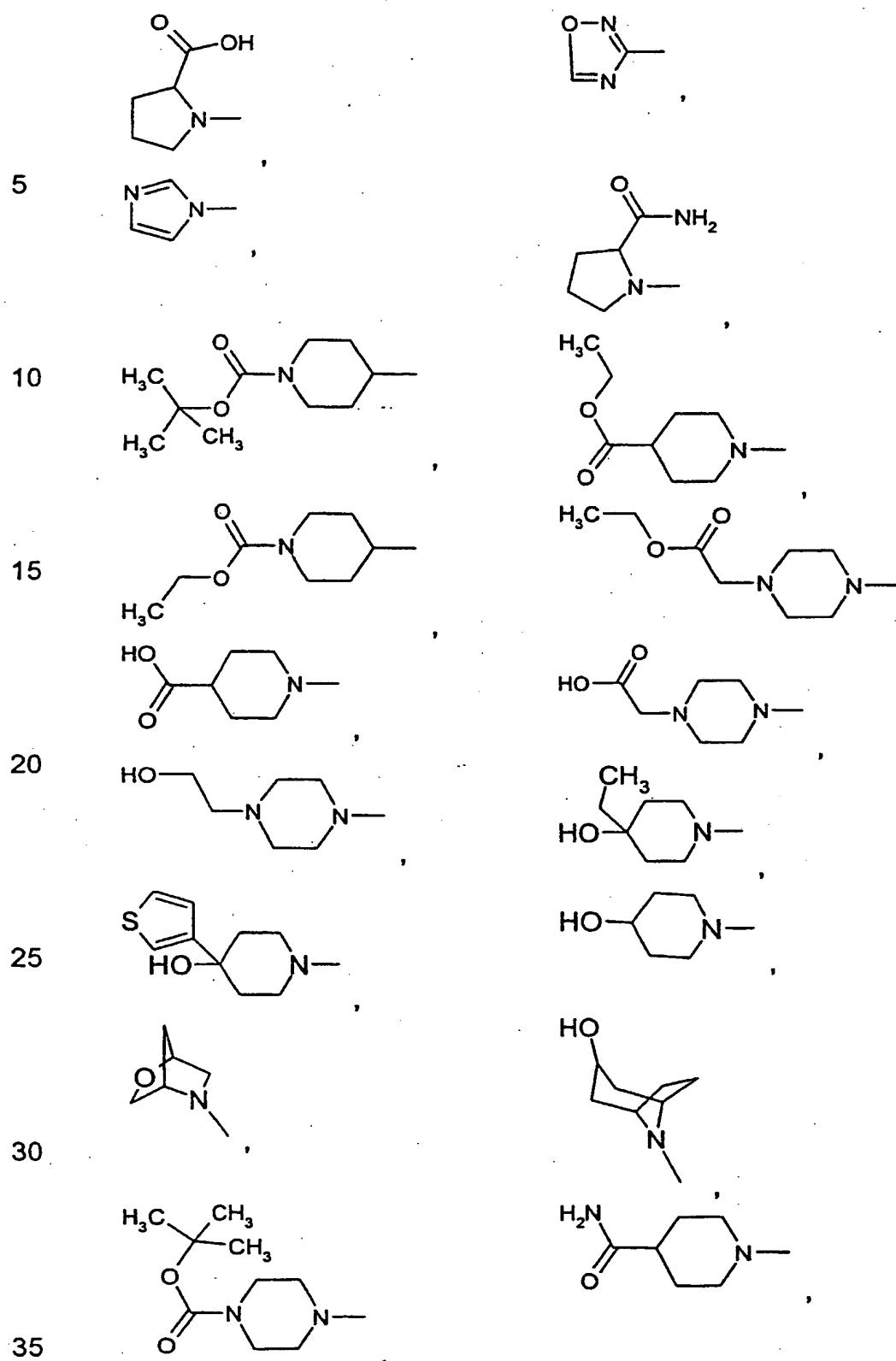


35

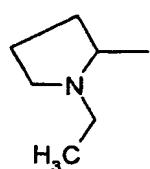




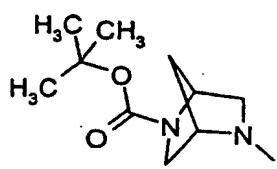
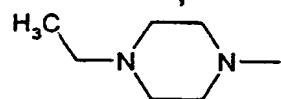
- 10 -



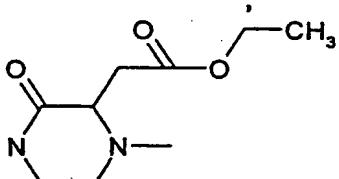
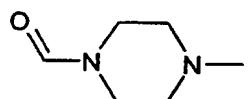
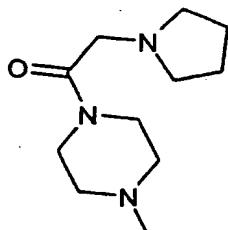
- 11 -



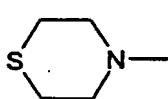
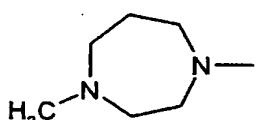
5



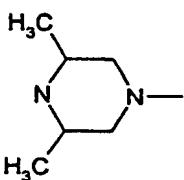
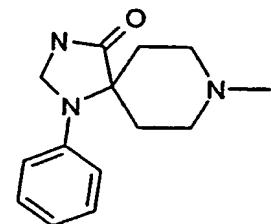
10



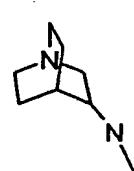
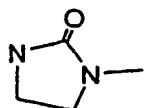
15



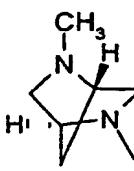
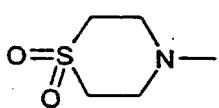
20



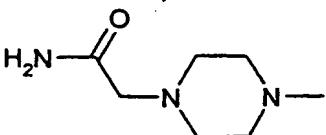
25

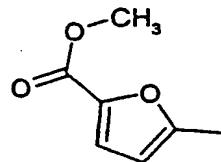
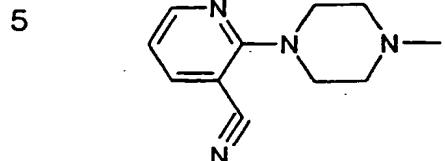
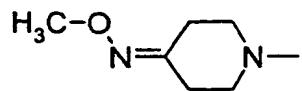
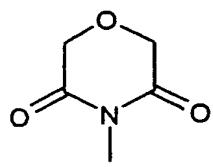


30



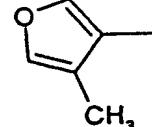
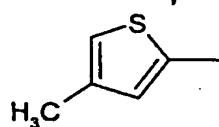
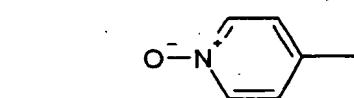
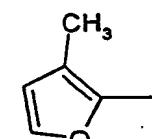
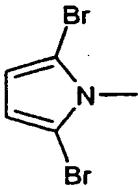
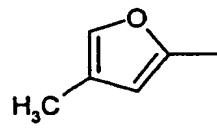
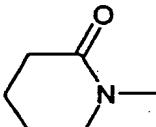
35

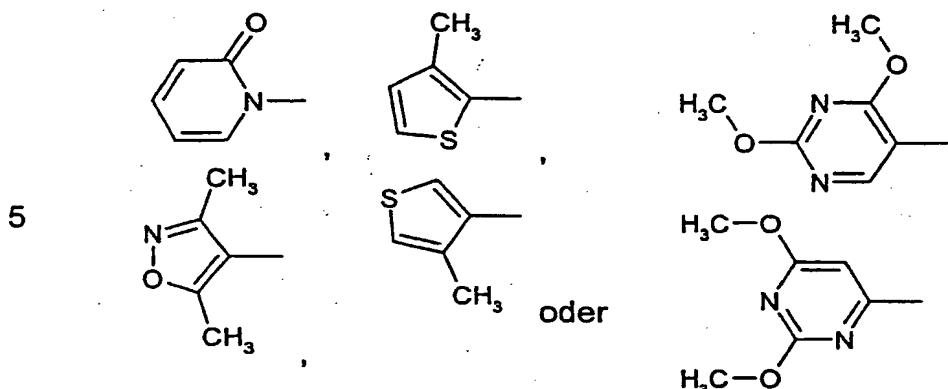




10 Besonders bevorzugt weist der heterocyclische Rest die Bedeutung 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, insbesondere 1-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl auf.

15 Weiterhin wird der heterocyclische Rest bevorzugt aus der folgenden Gruppe ausgewählt:





10

Sofern in den Verbindungen der Formel I mehrere heterocyclische Reste vorkommen, können diese identische oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

15 Bevorzugt bedeuten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF_3 , CH_2CONH_2 , CH_2CO_2H , CH_2CO_2A , CH_2NH_2 , CH_2NA_2 , CH_2NHA , CH_2OH , CH_2OA , OH, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF_3 , CO-A, CO_2H , CO_2A , CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA oder SO₂NA₂, insbesondere H, A, OA, Hal, CF_3 , CH_2CONH_2 , CH_2CO_2H , CH_2CO_2A , CH_2NH_2 , OH, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , NH-CO-A.

20

Besonders bevorzugt bedeuten R^5 und R^7 gleichzeitig H, während R^6 oder R^8 H oder A, insbesondere aber H bedeutet.

25

Die Guanidino-Gruppe Y kann, sofern mindestens einer der Reste R^5 , R^6 , R^7 und R^8 H bedeutet, bezüglich der Doppelbindung unter allgemein bekannten Bedingungen isomerisieren. Die Formel I schließt alle Isomere dieser Gruppe ein.

30

Sofern R^5 und R^7 gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:

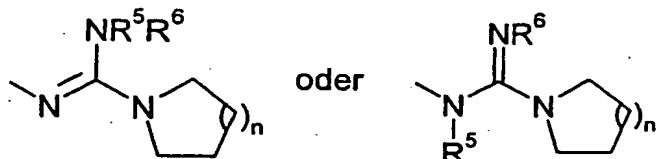
35



worin R^6 und R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

5 Sofern R^7 und R^8 gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:

10

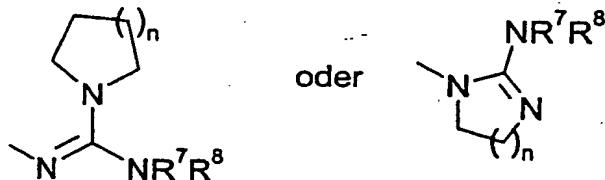


worin R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

15

Sofern R^5 und R^6 gemeinsam einen Ring bilden, nimmt Y bevorzugt eine der folgenden Strukturen an:

20



worin R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeutet.

25

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat sowie deren Verwendung. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

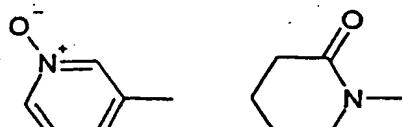
30

in Ia R^1 H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H
35 bedeutet;

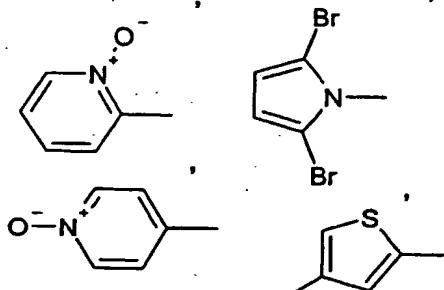
	in Ib	R^1	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H,
		R^2	H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H,
			Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .
5			bedeuten;
	in Ic	R^1	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H, OH, OCH ₃ oder CH ₃
10		R^2	H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .
15		Het	2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, insbesondere 1-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl,
20		R^3, R^4	H, A, OA oder Hal, insbesondere H, Br, Cl, CH ₃ oder OCH ₃
25			bedeuten;
30	in Id	R^1	H, OH, OA, SA oder Hal, insbesondere H,
35		R^2	H, Hal, OH, A, NH ₂ , NO ₂ oder CN, insbesondere H, Cl, OH, CH ₃ oder NH ₂ .

Het

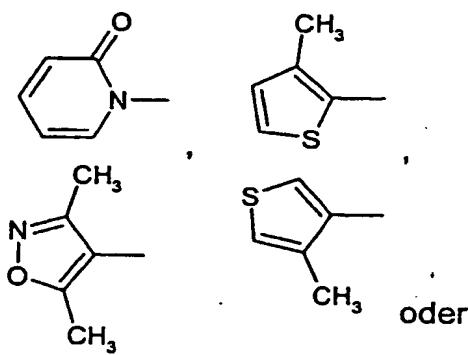
5



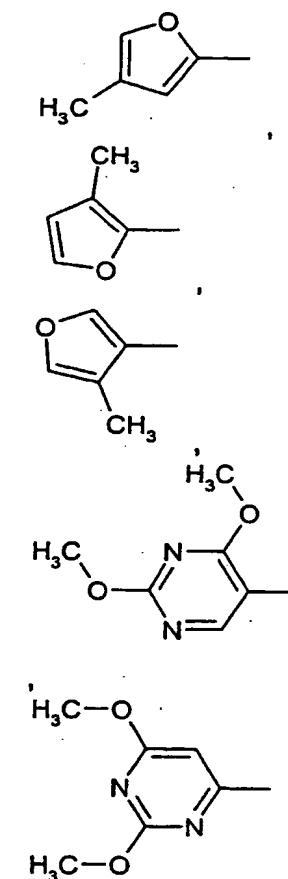
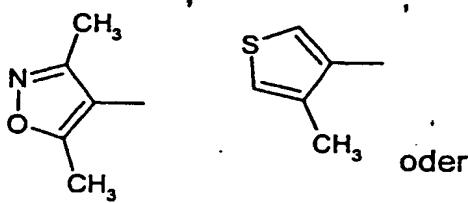
10



15



20



bedeuten.

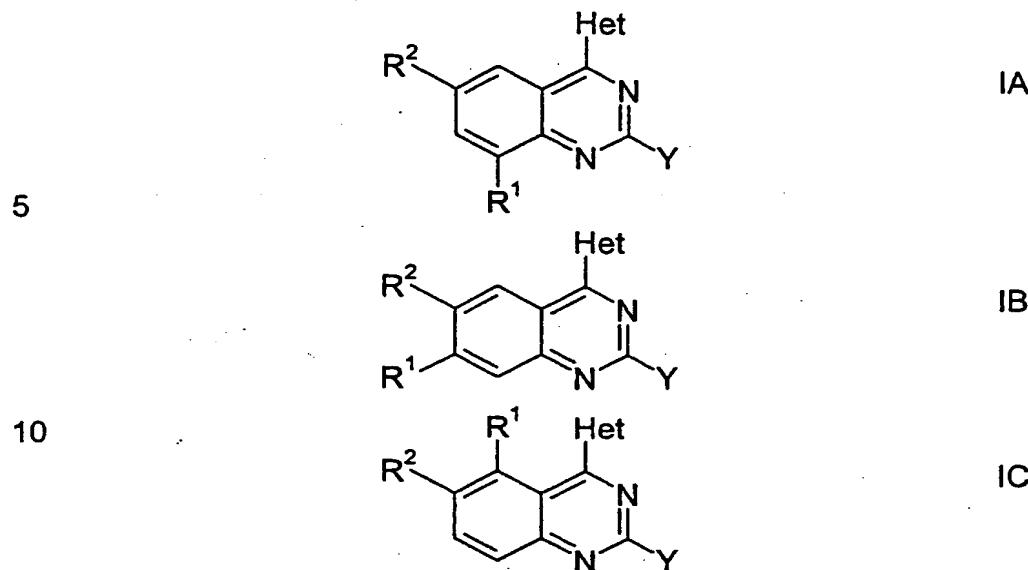
25

Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, worin mindestens einer der Reste R¹, R², R³, R⁴ eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃, CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF₃ substituiertes Phenyl.

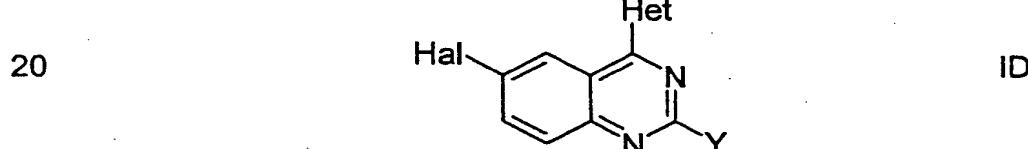
Besonders bevorzugt sind ferner die folgenden Verbindungen der Formeln IA, IB und IC:

35



15 worin R^1 , R^2 , Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und R^2 bevorzugt Hal, insbesondere Cl bedeutet.

Insbesondere sind Verbindungen der Formeln ID

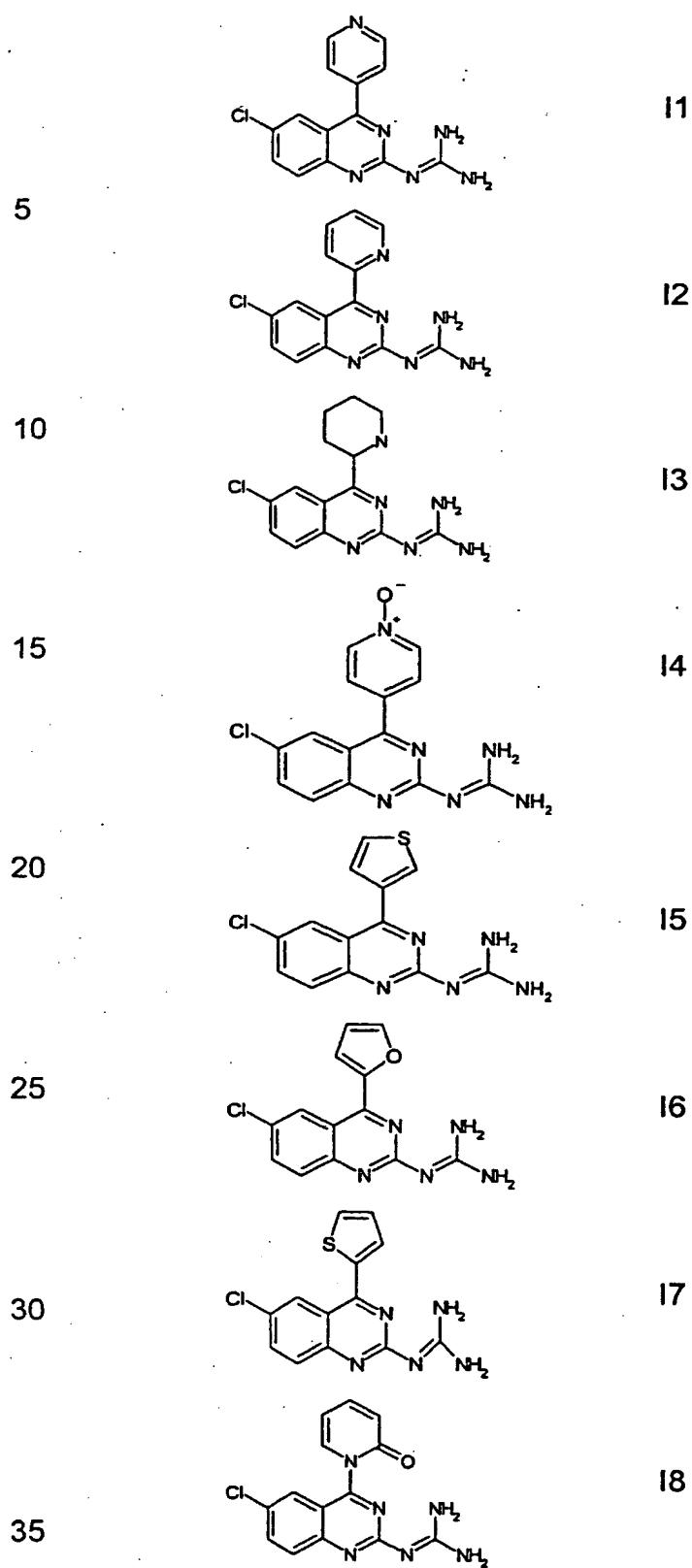


bevorzugt, worin Hal die oben angegebene Bedeutung aufweist und insbesondere Cl bedeutet.

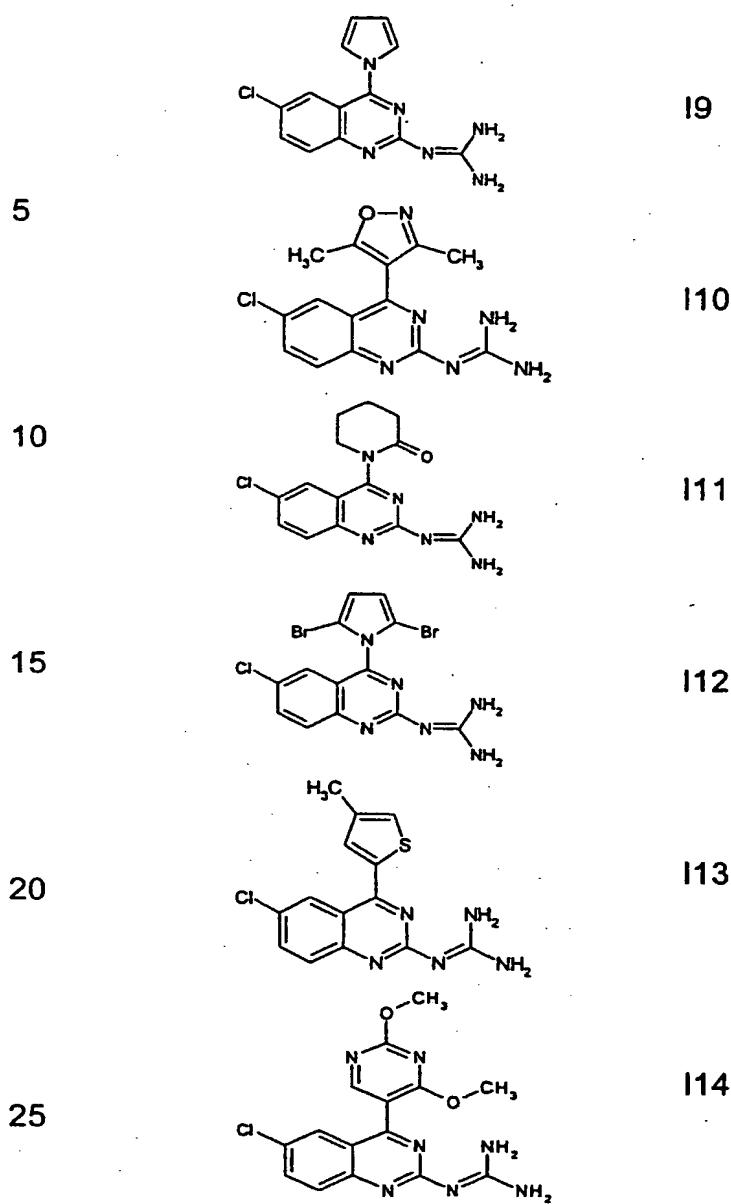
Verbindungen der Formel I, deren Rest R^3 Methyl bedeutet weisen eine besonders ausgeprägte Selektivität der Bindung an den NHE-3-Rezeptor auf.

30 Verbindungen der Formel I, deren Rest R^4 NH_2 bedeutet zeigen eine besonders gute Löslichkeit in wässrigen Lösungen.

35 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formeln I1 bis I14 sowie deren Salze und Solvate:



- 19 -



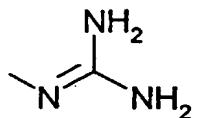
30 R^2 bedeutet bevorzugt H, Cl, A, NH₂, NO₂, SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, OCH₃, OH, CN, CF₃, OCF₃ oder F, insbesondere H, Cl, F, Br, OH, CH₃, NO₂ oder NH₂, Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^2 Cl.

35 R^3 bedeutet bevorzugt H, Cl, OA, NH₂, NO₂, SCH₃, CN, C₂H₅, OCF₃ oder C₆H₅, insbesondere H, OA oder CH₃. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^3 H oder OCH₃.

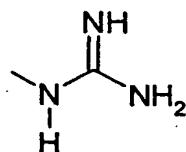
R^4 bedeutet bevorzugt H , F , NH_2 oder NO_2 , insbesondere H oder NH_2 .
Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^4 H oder NH_2 .

Vorzugsweise nimmt Y eine der folgenden Bedeutungen an:

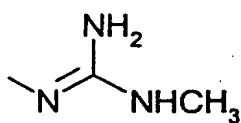
5



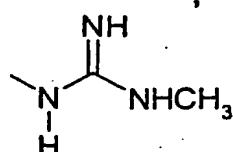
oder



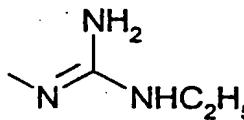
10



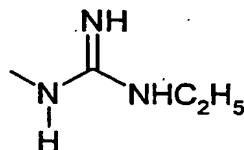
oder



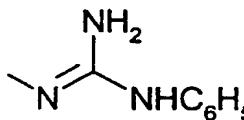
15



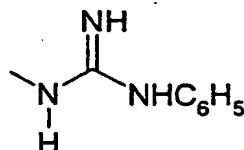
oder



20



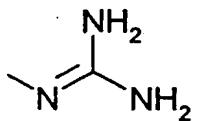
oder



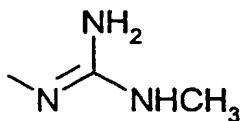
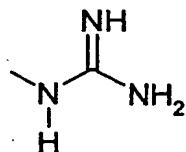
25

Insbesondere bevorzugt weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf:

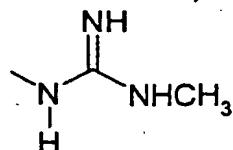
30



oder



oder



35

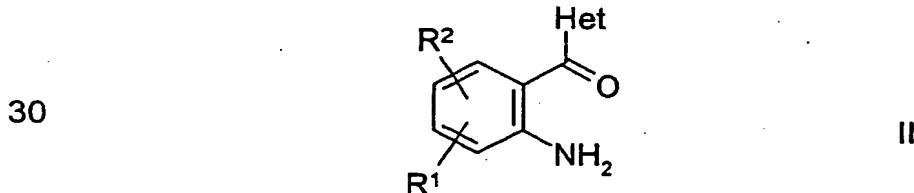
Die Hydrochloride und p-Toluolsulfonate der Verbindungen der Formeln I sind ganz besonders bevorzugt.

5 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome aufweisen und können dementsprechend als reine Enantiomere oder einer Mischung der Enantiomere vorkommen. Ebenso können bei Anwesenheit von mehreren asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome verschiedene Diastereomere auftreten. Die verschiedenen Diastereomere und Enantiomere und deren Mischungen 10 sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

20 20 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25 25 Die Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise hergestellt, indem man o-Aminophenylheterocyclketone oder der Formel II



35 35 worin R¹, R² und Het die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-arylierten 1-Cyanguanidin der Formel NC-Y umsetzt, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist.

Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel, vorzugsweise einem inerten Lösungsmittel, erfolgen.

5 Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, 10 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethyl-sulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Vorzugsweise wird DMF, Wasser oder ein Alkohol verwendet.

20 Ganz besonders bevorzugt wird die Reaktion ohne ein Lösungsmittel, d.h. in der Schmelze, bei Temperaturen zwischen 100 und 200° C durchgeführt.

25 Von Vorteil ist die Anwesenheit eines sauren Katalysators wie AlCl_3 , TiCl_4 , p-Toluolsulfonsäure, BF_3 , Essigsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, POCl_3 oder Phosphorpentoxid. Eine bevorzugte Variante besteht darin, daß einer der Reaktanden bereits als Salz, z.B. als Hydrochlorid, eingesetzt wird. Eine weitere wertvolle Methode zur Herstellung der Verbindungen der 30 Formel I besteht darin, daß man anstatt einer Verbindung der Formel NC-Y eine Verbindung der Formel III



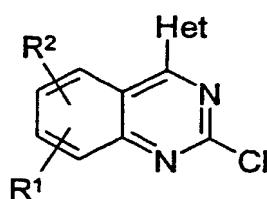
35 worin
 X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -O-Aryl

und Alkyl vorzugsweise die oben angegebene Bedeutung von A aufweist und Aryl bevorzugt unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituiertes Phenyl bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II umsetzt.

5

Schließlich können die Verbindungen der Formel I durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IV

10



IV

15

worin Het, R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einer Verbindung der Formel HY hergestellt werden, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist. Besonders bevorzugt bedeutet HY Guanidin. Bevorzugt wird hierbei in Gegenwart einer starken Base wie Alkalialkoholat oder stark basischen Aminen gearbeitet. Insbesondere finden als Basen bevorzugt Natrium- oder Kaliummethanolat oder – ethanolat, Kalium-tert-Butanolat, DBN, DBU oder DABCO Verwendung. Als Lösungsmittel für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel HY werden vorzugsweise DMSO, NMP oder DMF verwendet.

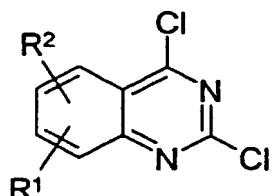
25

Die Verbindungen der Formel IV können nach an sich bekannten Herstellungsmethoden erhalten werden.

30

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel IV durch Umsetzung der Verbindungen der Formel V

35



V

a)

mit heterocyclischen Boronsäuren der Formel Het-B(OH)₂ in Gegenwart einer Palladiumverbindung wie z.B. Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid im Sinne einer Suzuki-Kupplung. Viele Varianten dieser Reaktion sind in der Literatur bereits bekannt (z.B. S. L. Buchwald und J. M. Fox, The Strem Chemiker 200, 18, 1).

b)

10 mit heterocyclischen Tributylzinnverbindungen der Formel Het-Sn(n-C₂H₅)₃ im Sinne einer Stille-Kupplung (z.B. J. K Stille Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508).

oder

c)

mit Stickstoffheterocyclen mit freier NH-Funktion wie z.B. Pyridone oder Pyrrol im Sinne einer nukleophilen Verdrängung. Der Heterocyclus ist dann über N angebunden. Bevorzugt wird dabei in Gegenwart eines Säurefängers wie z.B Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat und eines polaren Lösungsmittel wie DMSO, NMP oder DMF gearbeitet.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel V ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

25 Die neuen Verbindungen der Formeln II und IV sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

In einigen Fällen kann es sinnvoll sein, die Reste R¹, R², R³, R⁴ und andere funktionelle Gruppen erst nach der Umsetzung der Verbindungen der

30 Formel II mit den Verbindungen der Formel NC-Y oder den Verbindungen der Formel III, z.B. durch Entfernen einer Schutzgruppe, Etherspaltung oder Hydrierung von Nitrogruppen zu Aminogruppen, zu erzeugen.

Entsprechend kann ebenso sinnvoll sein, die Reste R¹, R², R³, R⁴ und andere funktionelle Gruppen erst nach der Umsetzung der Verbindungen

35 der Formel IV mit den Verbindungen der Formel HY durch die oben genannten Maßnahmen zu erzeugen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem vorzugsweise inerten
5 Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren
10 wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Lauryl-schwefelsäure. Salze von Verbindungen der Formel I mit physiologisch
15 nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden und sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen
25 der Formel I als NHE-3-Inhibitoren und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

30

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen NHE-3-Inhibitor der Formel I und/oder eines
35 seiner physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder, oder transdermal in Patches.

Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Als pharmazeutische Zubereitung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffs der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können zur Behandlung und/oder Prophylaxe der oben beschriebenen Krankheiten oder Krankheitszuständen verwendet werden. Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 100 mg, insbesondere zwischen 1 und 10 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allge-

meinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

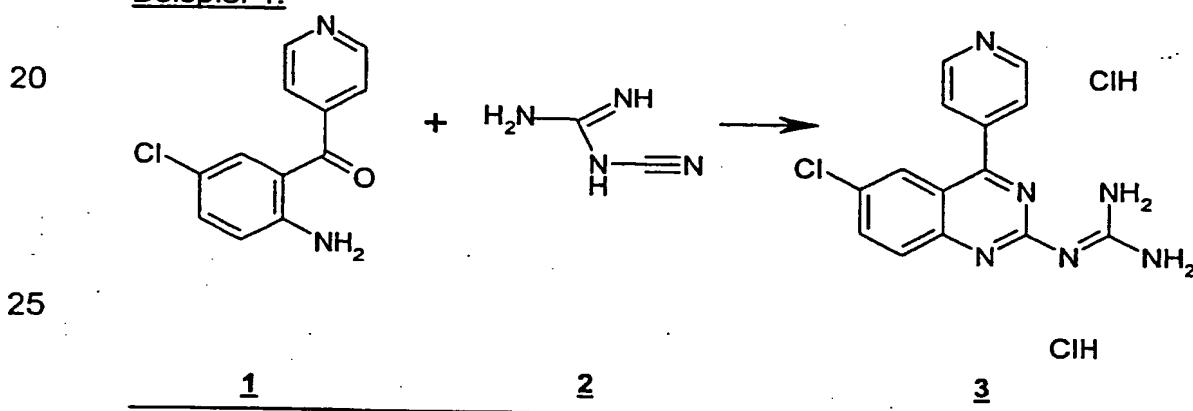
5

Beispiele:

10 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

15 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+ FAB (Fast Atom Bombardment) ($M+H^+$)⁺

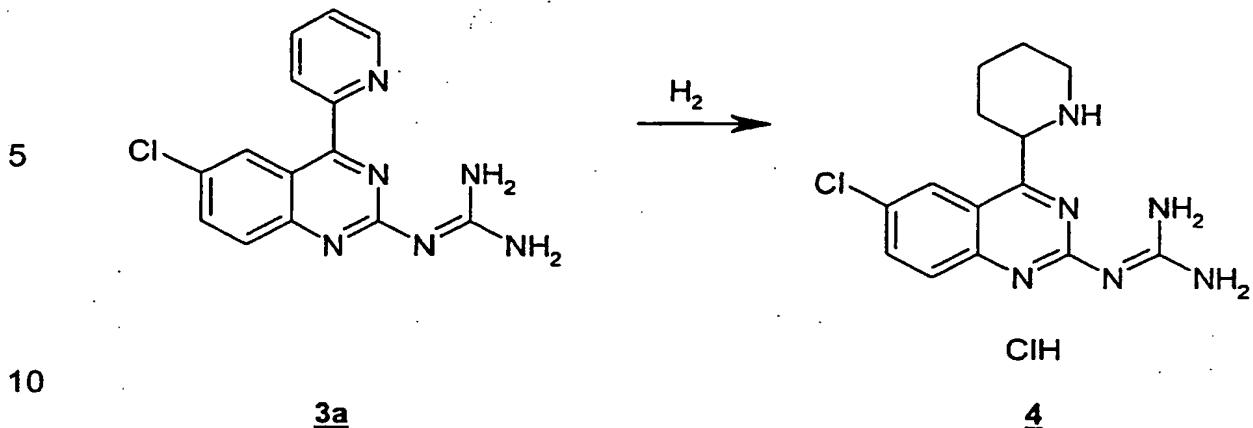
Beispiel 1:



30 Eine Mischung aus 10,0 g der Verbindung 1, 7,0 g Cyanoguanidin (2) und 22,0 g p-Toluolsulfonsäure wird eine Stunde bei 160°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 80 ml und Methanol erhitzt, mit einer 1 n wässrigen Lösung von Natriumhydroxid alkalisch gestellt und filtriert. Der Rückstand wird wie üblich aufgearbeitet, und mit einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in Isopropanol behandelt, wodurch nach Filtration das Produkt 3 erhalten wird (F.p.: 345°C).

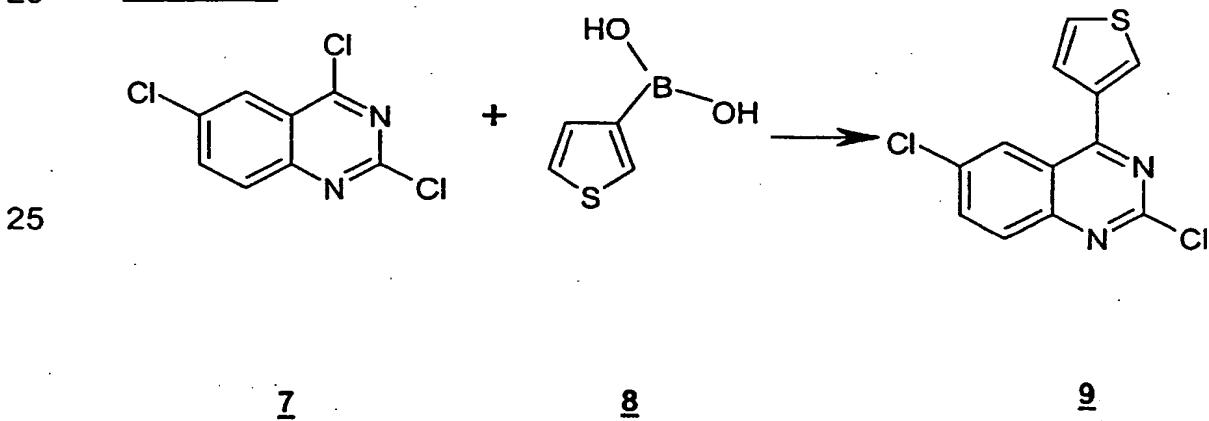
35

Beispiel 2:



Eine Lösung von 200 mg der Verbindung 3a (erhältlich durch Freisetzung der Base aus dem entsprechenden Hydrochlorid) in 40 ml Methanol wird bei normalem Druck in Gegenwart von Pt/C (5-%ig) hydriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet, wodurch nach Zugabe von methanolischer Salzsäurelösung und Filtration das Produkt **4** erhalten wird.

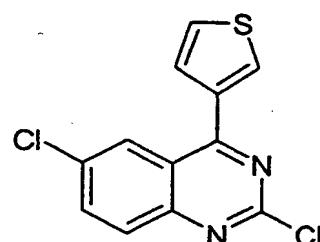
20 Beispiel 3:



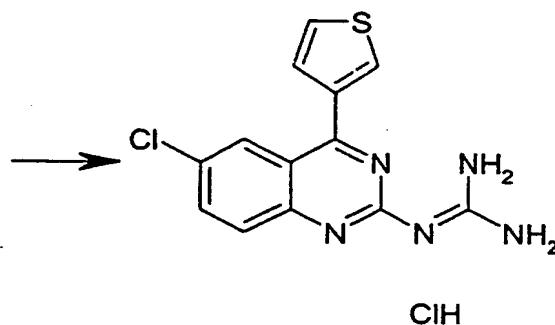
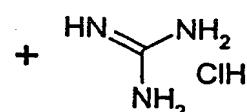
30 Eine Mischung aus 1,35 g der Verbindung 7 (erhältlich nach Okabe et al.,
Tetrahedron 1995, 51, 1861-1866), 0,75 g der Boronsäure (8), 309 mg
Natriumhydroxid und 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) in
19 ml Diethylenglycoldimethylether wird für sechs Stunden auf 130°C
erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Wasser versetzt und
aufgearbeitet, wodurch das Produkt 9 erhalten wird (F.p.: 174 -176°C).
35

Beispiel 4:

5



10



ClH

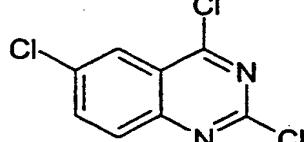
56

Eine Mischung aus 1,10 g der Verbindung 5, 1,82 g Guanidiniumchlorid und 2,89 g 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 10,0 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird wie üblich aufgearbeitet, wodurch nach Zugabe von methanolischer Salzsäurelösung das Produkt 6 erhalten wird (F.p.: 294 - 297°C).

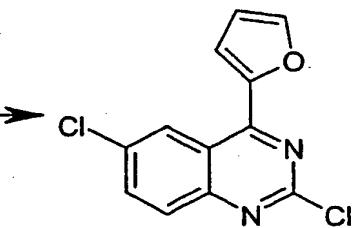
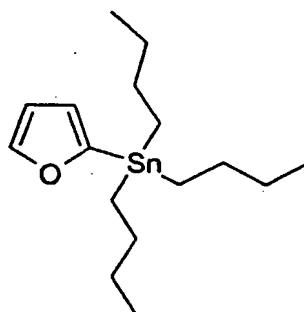
20

Beispiel 5:

25



+

71011

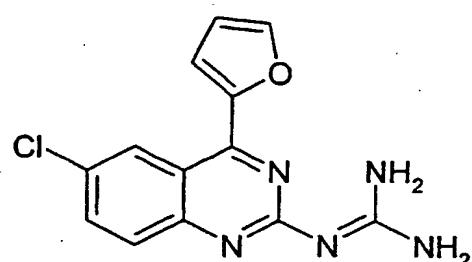
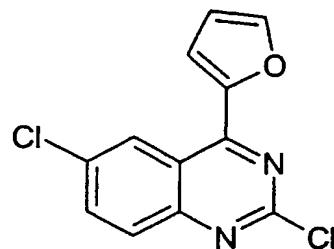
30

Eine Mischung aus 0,50 g der Verbindung 7, 0,765 g 2-(Tributylstannyly)furan (10), und 0,150 g Bis(triphenylphosphin)-Palladium (II)-chlorid in 25 ml Dioxan wird für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet, wodurch die Verbindung 11 erhalten wird.

35

Beispiel 6:

5



10

1112

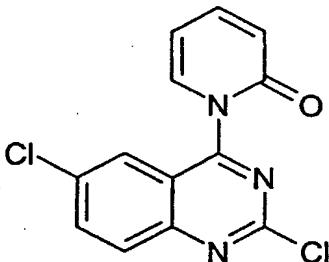
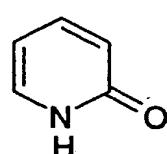
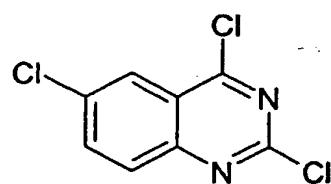
15

0,901 g Guanidiniumchlorid wird mit 1,75 ml einer 30-prozentigen Lösung von Natriummethylat in Methanol für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit einer Lösung von 0,25 g der Verbindung 11 in 10 ml Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wie üblich aufgearbeitet, wodurch die Verbindung 12 erhalten wird (F.p.: 209 - 212°C).

20

Beispiel 7:

25

71314

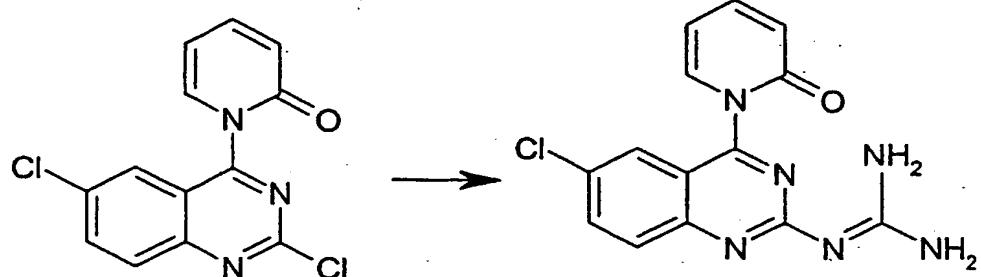
30

1,05 g der Verbindung 7, 0,55 g 13 und 2,0 g Kaliumcarbonat werden in 15 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und filtriert. Durch übliche Aufarbeitung des Rückstandes wird das Produkt 14 erhalten.

35

Beispiel 8:

5



10

14

CIH

15

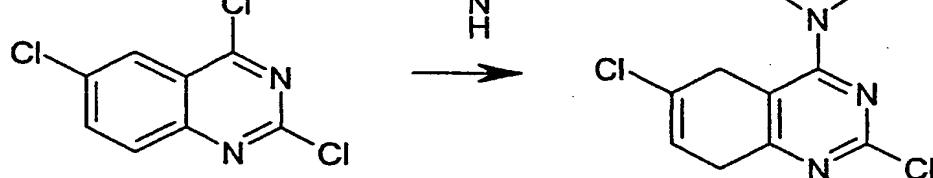
15

250 mg der Verbindung 14 werden in 3 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit 100 mg DABCO versetzt. Anschließend wird eine stöchiometrische Menge Guanidin Base (aus Guanidiniumchlorid durch Natriummethylat freigesetzt) in Dimethylsulfoxid zugefügt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird filtriert, der Rückstand wie üblich aufgearbeitet und nach Zugabe einer Lösung von HCl in Isopropanol und Filtration in das Produkt 15 überführt (F.p.: 285 Grad.).

20

Beispiel 9:

25

716

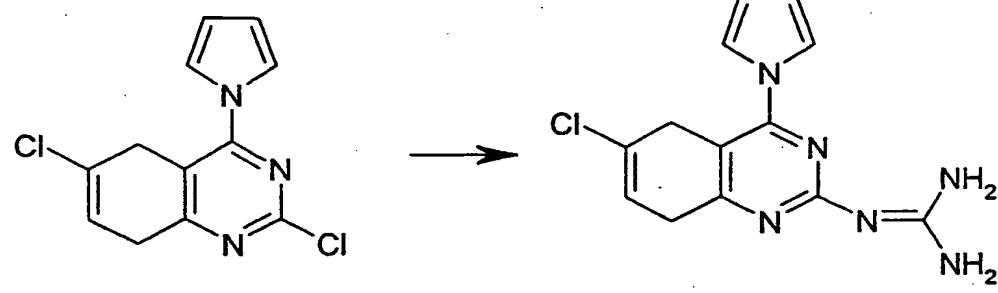
30

Eine Lösung von 0,70 ml Pyrrol in 10 ml Dimethylsulfoxid wird unter Stickstoff-Atmosphäre mit 340 mg Natrium in Weissöl versetzt und für 30 Minuten gerührt. Die erhaltene Lösung wird unter Kühlung in eine Lösung von 2,33 g der Verbindung 7 in 10 ml Dimethylsulfoxid getropft und für weitere zwei Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch das Produkt 16 erhalten wird.

35

Beispiel 10:

5



10

17

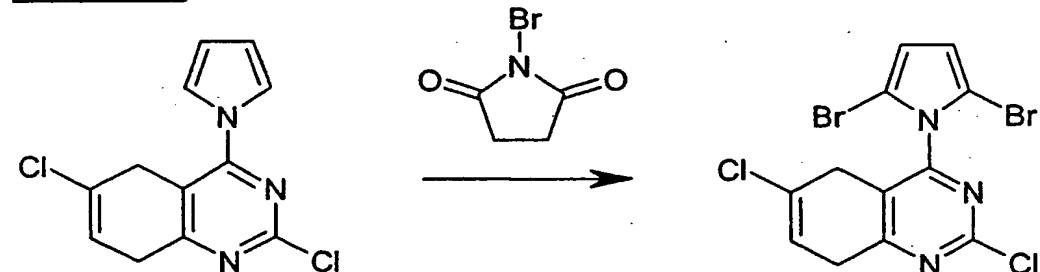
15

Eine Lösung von 528 mg der Verbindung 16 in 5 ml Dimethylsulfoxid wird mit 225 mg DABCO versetzt und für 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 0,10 ml Guanidin Base zugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird wie üblich aufgearbeitet, wodurch das Produkt 17 erhalten wird (F.p.: 153°C).

20

Beispiel 11:

25

1618

30

530 mg der Verbindung 16 werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 340 mg NBS versetzt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von 250 mg NBS wird die Reaktionsmischung für zwei Stunden gerührt, mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch das Produkt 18 erhalten wird.

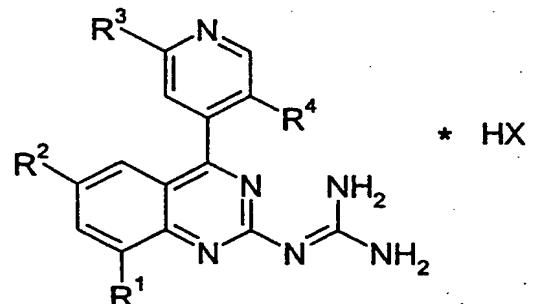
35

Aus Verbindung 18 wird analog Beispiel 10 die entsprechende Guanidin Verbindung erhalten.

5 Analog zu den oben angegebenen Verfahren wurden unter Verwendung
der entsprechenden Vorstufen die folgenden Verbindungen als NHE-3-
Inhibitoren in Form ihrer bevorzugten Säureadditionssalze erhalten:

10 Im Folgenden bedeutet pTsOH p-Toluolsulfonsäure.

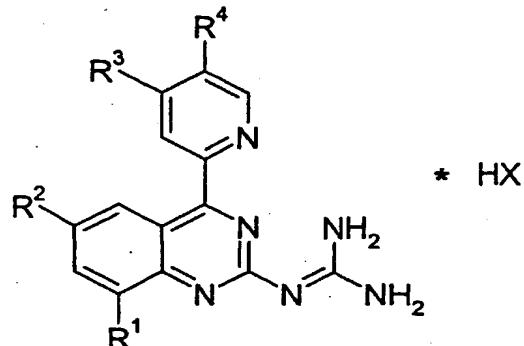
15 Beispiele 12 – 29:



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
20	(12) H	OCH ₃	H	H	pTsOH
	(13) H	OCH ₃	H	H	HCl
	(14) H	Cl	H	Methyl	HCl
	(15) H	Cl	H	Ethyl	HCl
	(16) H	Cl	H	CN	pTsOH
	(17) H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
25	(18) H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(19) H	Cl	H	CF ₃	HCl
	(20) H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
	(21) H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
	(22) H	Cl	Methyl	H	HCl
30	(23) H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(24) H	Cl	CN	H	HCl
	(25) H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(26) H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(27) H	Cl	CF ₃	H	HCl
35	(28) H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(29) H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Beispiele 30 – 47:

5



* HX

10

15

20

25

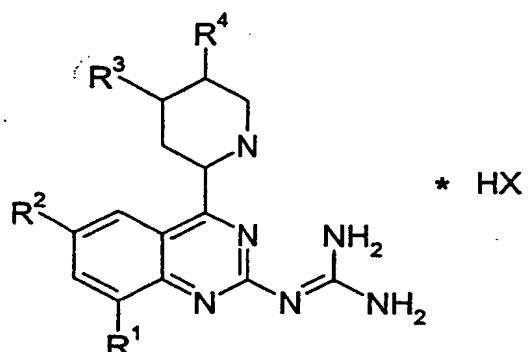
30

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
5	(30)	H	Cl	H	H	pTsOH (F.p.: 208°C)
10	(31)	H	Cl	H	H	HCl
15	(32)	H	Cl	H	Methyl	HCl
20	(33)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
25	(34)	H	Cl	H	CN	pTsOH
30	(35)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
35	(36)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
40	(37)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
45	(38)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
50	(39)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
55	(40)	H	Cl	Methyl	H	HCl
60	(41)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
65	(42)	H	Cl	CN	H	HCl
70	(43)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
75	(44)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
80	(45)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
85	(46)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
90	(47)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Beispiele 48 – 65:

35

5



10

15

20

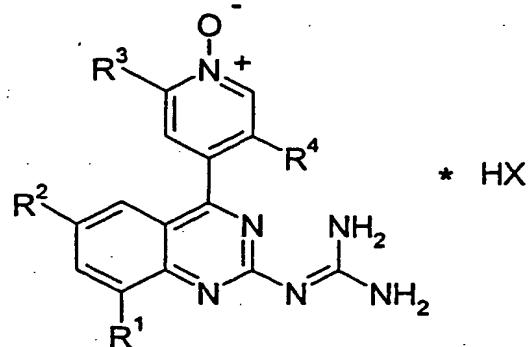
25

30

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
(48)	H	Cl	H	H	pTsOH
(49)	H	OCH ₃	H	H	HCl
(50)	H	Cl	H	Methyl	HCl
(51)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
(52)	H	Cl	H	CN	pTsOH
(53)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
(54)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
(55)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
(56)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
(57)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
(58)	H	Cl	Methyl	H	HCl
(59)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
(60)	H	Cl	CN	H	HCl
(61)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
(62)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
(63)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
(64)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
(65)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

35

Beispiele 66 – 83:



10

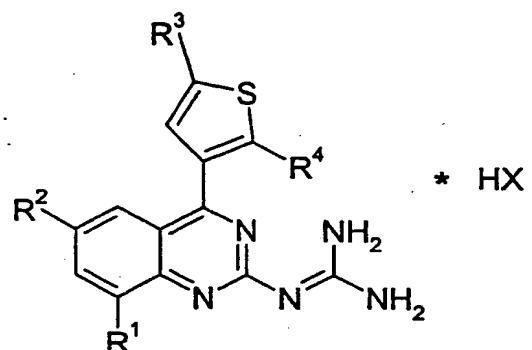
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
	(66)	H	Cl	H	H	pTsOH (F.p.: 305°C, Zers.)
	(67)	H	Cl	H	H	HCl
	(68)	H	Cl	H	Methyl	HCl
15	(69)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
	(70)	H	Cl	H	CN	pTsOH
	(71)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
	(72)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(73)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
20	(74)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
	(75)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
	(76)	H	Cl	Methyl	H	HCl
	(77)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(78)	H	Cl	CN	H	HCl
25	(79)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(80)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(81)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
	(82)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(83)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

30

Beispiele 84 – 101:

35

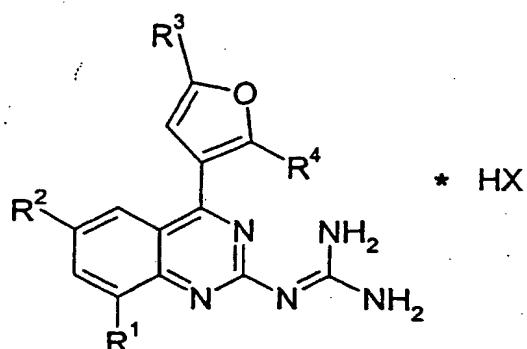
- 37 -



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
10	(84)	H	Cl	H	pTsOH
	(85)	H	OCH ₃	H	HCl
	(86)	H	Cl	H	Methyl HCl
	(87)	H	Cl	H	Ethyl HCl
15	(88)	H	Cl	H	CN pTsOH
	(89)	H	Cl	H	NO ₂ pTsOH
	(90)	H	Cl	H	NH ₂ pTsOH
	(91)	H	Cl	H	CF ₃ HCl
	(92)	H	Cl	H	OCH ₃ pTsOH
20	(93)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃ HCl
	(94)	H	Cl	Methyl	H HCl
	(95)	H	Cl	Ethyl	H HCl
	(96)	H	Cl	CN	H HCl
	(97)	H	Cl	NO ₂	H HCl
25	(98)	H	Cl	NH ₂	H HCl
	(99)	H	Cl	CF ₃	H HCl
	(100)	H	Cl	OCH ₃	H HCl
	(101)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H HCl

30 Beispiele 102 – 119:

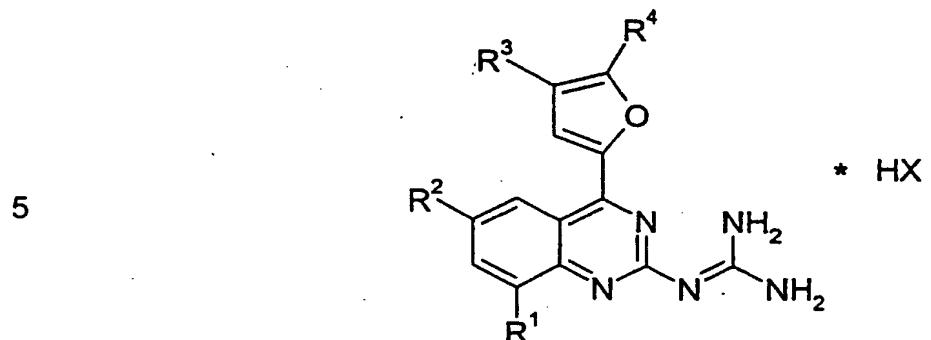
- 38 -



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
10	(102)	H	Cl	H	pTsOH	
	(103)	H	Cl	H	HCl	
	(104)	H	Cl	H	Methyl HCl	
	(105)	H	Cl	H	Ethyl HCl	
15	(106)	H	Cl	H	CN pTsOH	
	(107)	H	Cl	H	NO ₂ pTsOH	
	(108)	H	Cl	H	NH ₂ pTsOH	
	(109)	H	Cl	H	CF ₃ HCl	
	(110)	H	Cl	H	OCH ₃ pTsOH	
20	(111)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃ HCl	
	(112)	H	Cl	Methyl	H	HCl
	(113)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(114)	H	Cl	CN	H	HCl
	(115)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
25	(116)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(117)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
	(118)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(119)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

30 Beispiele 120 – 137:

- 39 -

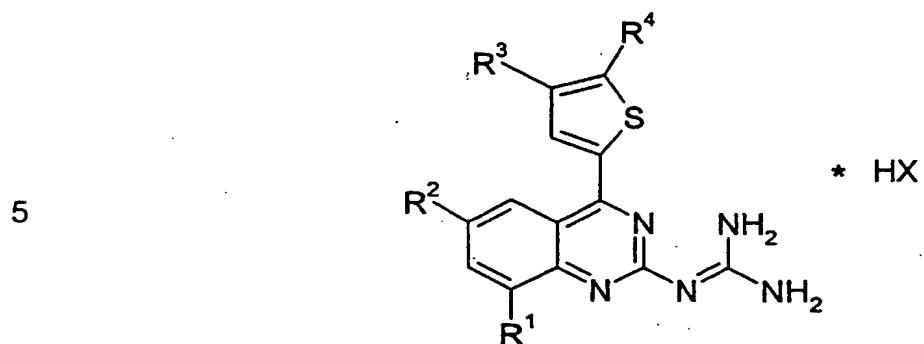


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
10	(120)	H	Cl	H	pTsOH	
	(121)	H	Cl	H	HCl	
	(122)	H	Cl	H	Methyl HCl	
	(123)	H	Cl	H	Ethyl HCl	
15	(124)	H	Cl	H	CN pTsOH	
	(125)	H	Cl	H	NO ₂ pTsOH	
	(126)	H	Cl	H	NH ₂ pTsOH	
	(127)	H	Cl	H	CF ₃ HCl	
	(128)	H	Cl	H	OCH ₃ pTsOH	
20	(129)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃ HCl	
	(130)	H	Cl	Methyl	H	HCl
	(131)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(132)	H	Cl	CN	H	HCl
	(133)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
25	(134)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(135)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
	(136)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(137)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

30

Beispiele 138 – 155:

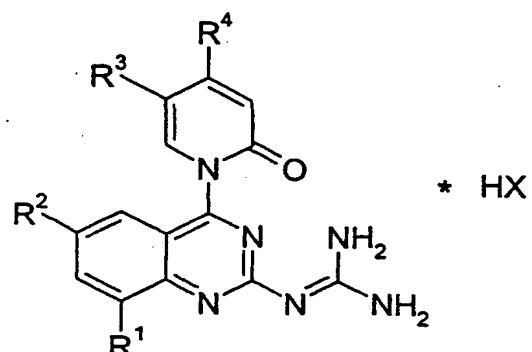
- 40 -



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX	
10	(138)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(139)	H	Cl	H	H	HCl (F.p.: 297°C)
	(140)	H	Cl	H	Methyl	HCl
	(141)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
15	(142)	H	Cl	H	CN	pTsOH
	(143)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
	(144)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(145)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
	(146)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
20	(147)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
	(148)	H	Cl	Methyl	H	HCl (F.p.: 296 – 299°C)
	(149)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(150)	H	Cl	CN	H	HCl
	(151)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
25	(152)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(153)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
	(154)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(155)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

30 Beispiele 156 – 173:

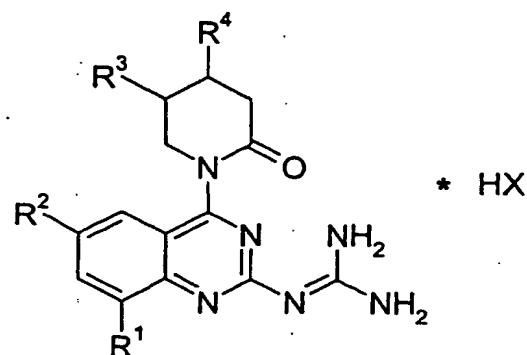
- 41 -



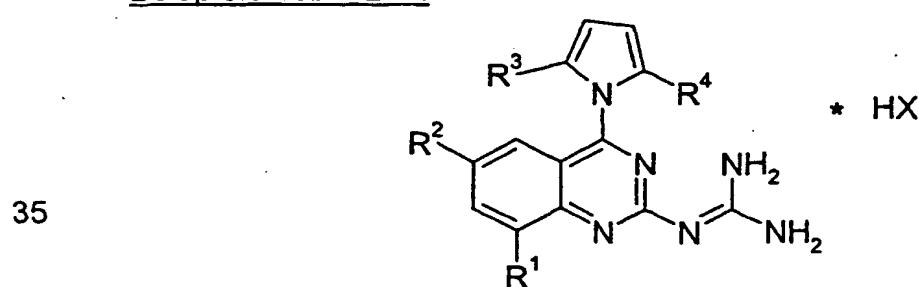
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
10	(156)	H	Cl	H	H
	(157)	H	OCH ₃	H	HCl
	(158)	H	Cl	H	Methyl
	(159)	H	Cl	H	Ethyl
15	(160)	H	Cl	H	CN
	(161)	H	Cl	H	NO ₂
	(162)	H	Cl	H	NH ₂
	(163)	H	Cl	H	CF ₃
	(164)	H	Cl	H	OCH ₃
20	(165)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃
	(166)	H	Cl	Methyl	H
	(167)	H	Cl	Ethyl	H
	(168)	H	Cl	CN	H
	(169)	H	Cl	NO ₂	H
25	(170)	H	Cl	NH ₂	H
	(171)	H	Cl	CF ₃	H
	(172)	H	Cl	OCH ₃	H
	(173)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H

30 Beispiele 174 – 191:

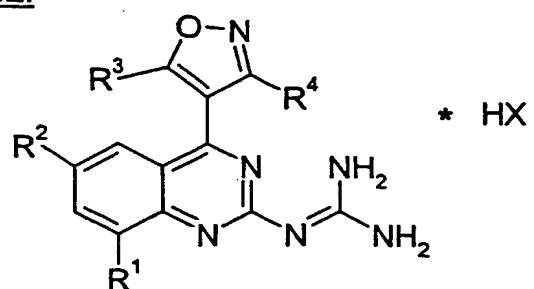
- 42 -



10	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
	(174)	H	Cl	H	H
	(175)	H	Cl	H	HCl
	(176)	H	Cl	H	Methyl
	(177)	H	Cl	H	Ethyl
15	(178)	H	Cl	H	CN
	(179)	H	Cl	H	NO ₂
	(180)	H	Cl	H	NH ₂
	(181)	H	Cl	H	CF ₃
	(182)	H	Cl	H	OCH ₃
20	(183)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃
	(184)	H	Cl	Methyl	H
	(185)	H	Cl	Ethyl	H
	(186)	H	Cl	CN	H
	(187)	H	Cl	NO ₂	H
25	(188)	H	Cl	NH ₂	H
	(189)	H	Cl	CF ₃	H
	(190)	H	Cl	OCH ₃	H
	(191)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H

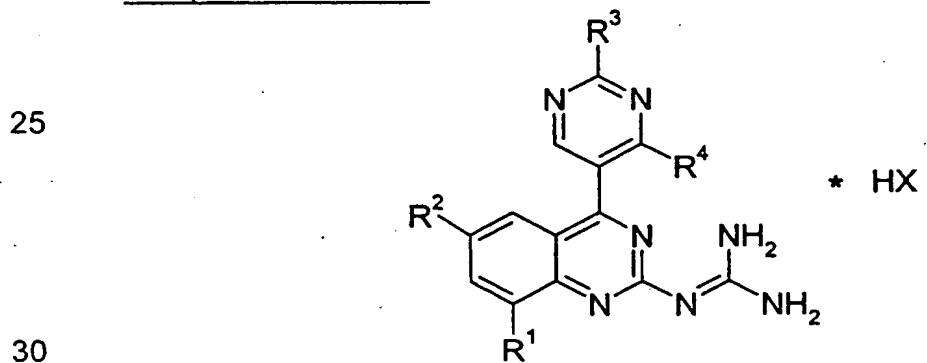
30 Beispiele 192 – 212:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
5	(192)	H	Cl	H	pTsOH
	(193)	H	OCH ₃	H	HCl
	(194)	H	Cl	Br	HCl
	(195)	H	Cl	H	HCl
	(196)	H	Cl	Br	HCl (F.p.: 302°C)
	(197)	H	Cl	H	Methyl HCl
10	(198)	H	Cl	H	Ethyl HCl
	(199)	H	Cl	H	CN pTsOH
	(200)	H	Cl	H	NO ₂ pTsOH
	(201)	H	Cl	H	NH ₂ pTsOH
	(202)	H	Cl	H	CF ₃ HCl
	(203)	H	Cl	H	OCH ₃ pTsOH
15	(204)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃ HCl
	(205)	H	Cl	Methyl H	HCl
	(206)	H	Cl	Ethyl H	HCl
	(207)	H	Cl	CN H	HCl
	(208)	H	Cl	NO ₂ H	HCl
	(209)	H	Cl	NH ₂ H	HCl
20	(210)	H	Cl	CF ₃ H	HCl
	(211)	H	Cl	OCH ₃ H	HCl
	(212)	H	Cl	SO ₂ CH ₃ H	HCl
25					

Beispiele 213 – 232:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX
35	(213)	H	Cl	H	pTsOH
	(214)	H	Cl	H	HCl

	(215)	H	Cl	Methyl	Methyl	HCl	(F.p.: 317 – 320°C)
5	(216)	H	Cl	Ethyl	Ethyl	HCl	
	(217)	H	Cl	H	Methyl	HCl	
	(218)	H	Cl	H	Ethyl	HCl	
	(219)	H	Cl	H	CN	pTsOH	
	(220)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH	
	(221)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH	
	(222)	H	Cl	H	CF ₃	HCl	
10	(223)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH	
	(224)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl	
	(225)	H	Cl	Methyl	H	HCl	
	(226)	H	Cl	Ethyl	H	HCl	
	(227)	H	Cl	CN	H	HCl	
	(228)	H	Cl	NO ₂	H	HCl	
	(229)	H	Cl	NH ₂	H	HCl	
15	(230)	H	Cl	CF ₃	H	HCl	
	(231)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl	
	(232)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl	
	20						

Beispiele 233 – 252:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HX		
35	(233)	H	Cl	H	H	pTsOH	
	(234)	H	Cl	H	H	HCl	
	(235)	H	Cl	OCH ₃	OCH ₃	HCl	(F.p.: 270 – 275°C)
	(236)	H	Cl	OCF ₃	OCF ₃	HCl	

	(237)	H	Cl	H	Methyl	HCl
	(238)	H	Cl	H	Ethyl	HCl
	(239)	H	Cl	H	CN	pTsOH
	(240)	H	Cl	H	NO ₂	pTsOH
5	(241)	H	Cl	H	NH ₂	pTsOH
	(242)	H	Cl	H	CF ₃	HCl
	(243)	H	Cl	H	OCH ₃	pTsOH
	(244)	H	Cl	H	SO ₂ CH ₃	HCl
	(245)	H	Cl	Methyl	H	HCl
10	(246)	H	Cl	Ethyl	H	HCl
	(247)	H	Cl	CN	H	HCl
	(248)	H	Cl	NO ₂	H	HCl
	(249)	H	Cl	NH ₂	H	HCl
	(250)	H	Cl	CF ₃	H	HCl
15	(251)	H	Cl	OCH ₃	H	HCl
	(252)	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	HCl

Pharmakologische Tests

20 Im folgenden ist die Methodik dargestellt, die zur Charakterisierung der Verbindungen der Formel I als NHE-3-Inhibitoren verwendet wird.

25 Die Verbindungen der Formel I werden in bezug auf ihre Selektivität gegenüber den Isoformen NHE-1 bis NHE-3 charakterisiert. Die drei Isoformen werden in Maus-Fibroblastenzelllinien stabil exprimiert. Die Hemmwirkung der Verbindungen wird durch Bestimmung der EIPA-empfindlichen ²²Na⁺-Aufnahme in die Zellen nach intrazellulärer Acidose beurteilt.

30 Material und Methoden

LAP1-Zelllinien, die die unterschiedlichen NHE-Isoformen exprimieren

35 Die LAP1-Zelllinien, die die Isoformen NHE-1, -2 und -3 exprimieren (eine Maus-Fibroblastenzelllinie), wurden von Prof. J. Pouysségur (Nice, Frankreich) erhalten. Die Transfektionen werden nach dem Verfahren von

Franchi et al. (1986) durchgeführt. Die Zellen werden in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Medium (DMEM) mit 10% inaktiviertem fötalem Kälberserum (FKS) kultiviert. Zur Selektion der NHE-exprimierenden Zellen wird das sogenannte "Säureabtötungsverfahren" von Sardet et al. (1989) verwendet. Die Zellen werden zuerst 30 Minuten in einem NH₄Cl-haltigen bicarbonat- und natriumfreien Puffer inkubiert. Danach wird das extrazelluläre NH₄Cl durch Waschen mit einem bicarbonat-, NH₄Cl- und natriumfreien Puffer entfernt. Im Anschluß daran werden die Zellen in einem bicarbonatfreien, NaCl-haltigen Puffer inkubiert. Nur diejenigen Zellen, die NHE funktionell exprimieren, können in der intrazellulären Ansäuerung, der sie ausgesetzt werden, überleben.

Charakterisierung von NHE-Hemmstoffen in bezug auf ihre Isoformselektivität

Mit den obengenannten Maus-Fibroblastenzelllinien, die die Isoformen NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimieren, werden Verbindungen nach der von Counillon et al. (1993) und Scholz et al. (1995) beschriebenen Vorgehensweise auf Selektivität gegenüber den Isoformen geprüft. Die Zellen werden intrazellulär nach dem NH₄Cl-Prepulse-Verfahren und anschließend durch Inkubation in einem bicarbonatfreien ²²Na⁺-haltigen Puffer angesäuert. Aufgrund der intrazellulären Ansäuerung wird NHE aktiviert und Natrium wird in die Zellen aufgenommen. Die Auswirkung der Prüfverbindung wird als Hemmung der EIPA (Ethyl-isopropylamilorid)-empfindlichen ²²Na⁺-Aufnahme ausgedrückt.

Die Zellen, die NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimierten, werden in einer Dichte von 5-7,5 x 10⁴ Zellen/Näpfchen in Mikrotiterplatten mit 24 Näpfchen ausgesät und 24 bis 48 Stunden bis zur Konfluenz gezüchtet. Das Medium wird abgesaugt und die Zellen werden 60 Minuten bei 37° C im NH₄Cl-Puffer (50 mM NH₄Cl, 70 mM Cholinchlorid, 15 mM MOPS, pH 7,0) inkubiert. Anschließend wird der Puffer entfernt und die Zellen werden rasch zweimal mit dem Cholinchlorid-Waschpuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, pH 7,4) überschichtet und abgesaugt. Im Anschluß daran werden die Zellen mit dem Cholinchlorid-Beladungspuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Quabain, 1 mM MgCl₂, 2 mM

CaCl₂, pH 7.4, ²²Na⁺ (0,925 kBq/100 ml Beladungspuffer)) überschichtet und darin für 6 Minuten inkubiert. Nach Ablaufen der Inkubationszeit wird der Inkubationspuffer abgesaugt. Zwecks Entfernung extrazellulärer Radioaktivität werden die Zellen viermal rasch mit eiskalter 5 phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen. Danach werden die Zellen durch Zusatz von 0,3 ml 0,1 N NaOH pro Näpfchen solubilisiert. Die zellfragmenthaltigen Lösungen werden in Szintillationsröhren überführt. Jedes Näpfchen wird noch zweimal mit 0,3 ml 0,1 N NaOH gewaschen und die Waschlösungen werden ebenfalls in die 10 entsprechenden Szintillationsröhren gegeben. Die das Zellysat enthaltenden Röhren werden mit Szintillationscocktail versetzt und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität wird durch Bestimmung der β-Strahlung bestimmt.

15

Literatur:

Counillon et al. (1993) Mol. Pharmacol. 44: 1041-1045
Franchi et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 9388-9392
Sardet et al. (1989) Cell 56: 271-280
20 Scholz et al. (1995) Cardiovasc. Res. 29: 260-268

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg NHE-3-Inhibitor der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

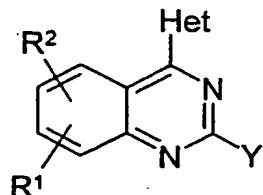
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

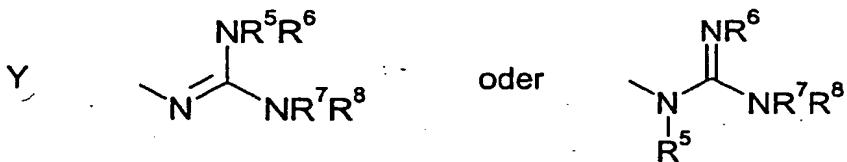
5



10

worin

15



20

Het einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R³ und/oder R⁴ substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest,

25

R¹, R²,
 R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF₃,
 CH₂CONH₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂A, CH₂NH₂, CH₂NA₂,
 CH₂NHA, CH₂OH, CH₂OA, OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-
 CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO₂-A, SO₂-Ph, CN, OCF₃,
 CO-A, CO₂H, CO₂A, CO-NH₂, CO-NHA, CO-NA₂, SO₂NH₂,
 SO₂NHA, SO₂NA₂, CHO, unsubstituiertes oder einfach oder
 mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituiertes
 Phenyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl oder einen einfach oder
 mehrfach durch A, OH, OA, Hal, CN oder CF₃ substituierten
 heterocyclischen Rest,

30

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

35

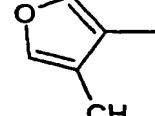
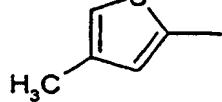
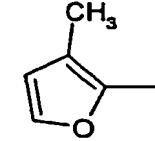
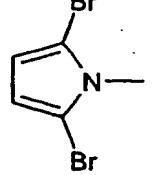
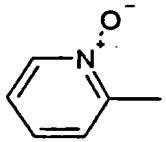
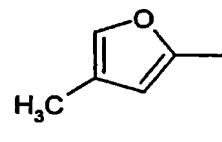
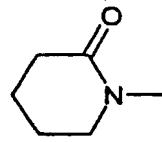
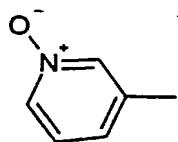
Hal F, Cl, Br oder I

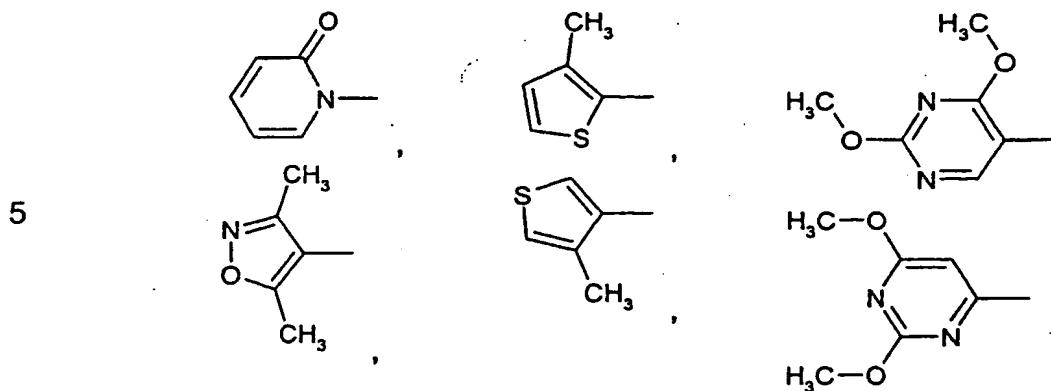
5 R^5, R^6 ,

10 R^7, R^8 jeweils unabhängig voneinander H, Benzyl, Allyl oder eine
15 andere Aminoschutzgruppe, A oder unsubstituiertes oder
 einfache oder mehrfach durch A, OA, CN, Hal oder CF_3
 substituiertes Phenyl bedeutet, wobei R^5 und R^7 , R^5 und R^6
 sowie R^7 und R^8 5-7-gliedrige Ringe bilden können,

10 sowie deren Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren
 Mischungen in allen Verhältnissen und ihre pharmazeutisch
 verwendbaren Derivate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch
 gekennzeichnet, daß Het die Bedeutung 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-
15 Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, insbesondere 1-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder
 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4-
 oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-,
 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt
 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder
 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -
20 5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl,
 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-
 oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-
 Morpholinyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl oder 1-, 2-
 oder 3-Piperazinyl aufweist oder aus der folgenden Gruppe
25 ausgewählt wird:

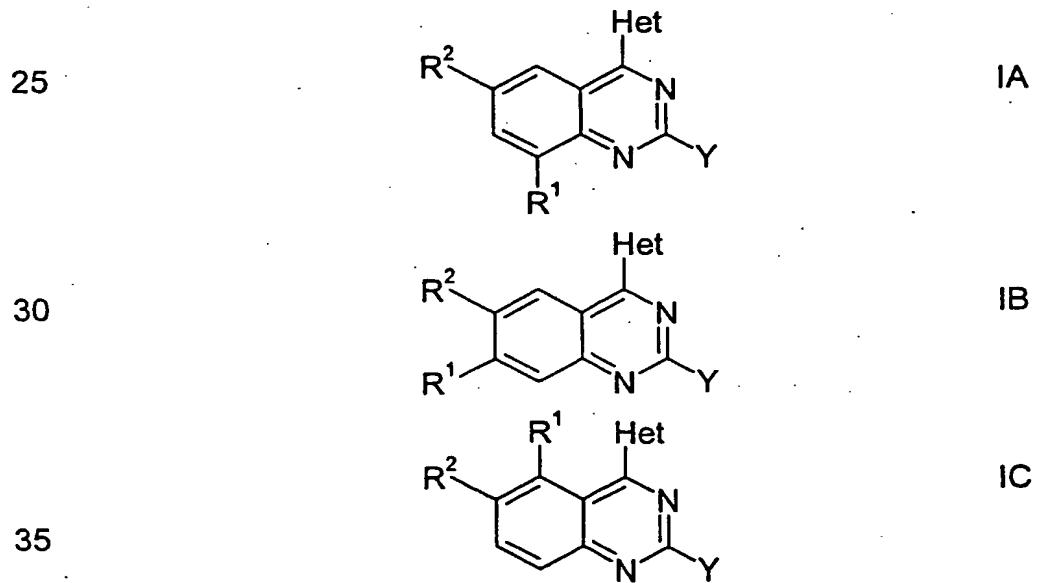




3. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet dass R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF₃, CH₂CONH₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂A, CH₂NH₂, OH, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NH-CO-A bedeuten.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ und R⁷ gleichzeitig H bedeutet, während R⁶ oder R⁸ die Bedeutung H oder A aufweist.

5. Verbindungen der Formeln IA, IB und IC:

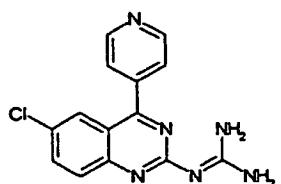


worin R¹, R², Het und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

5 6. Verbindungen der Formel IA, IB und IC nach Anspruch 5, worin R² die Bedeutung Cl aufweist.

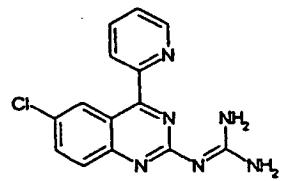
7. Verbindungen der Formeln I1 bis I14 sowie deren Salze und Solvate:

10



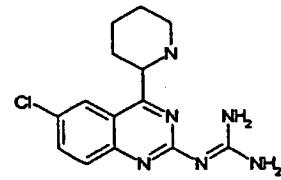
I1

15



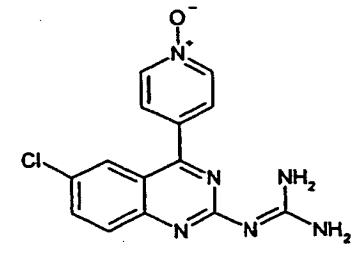
I2

20



I3

25



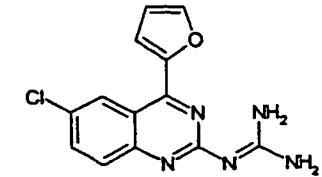
I4

30

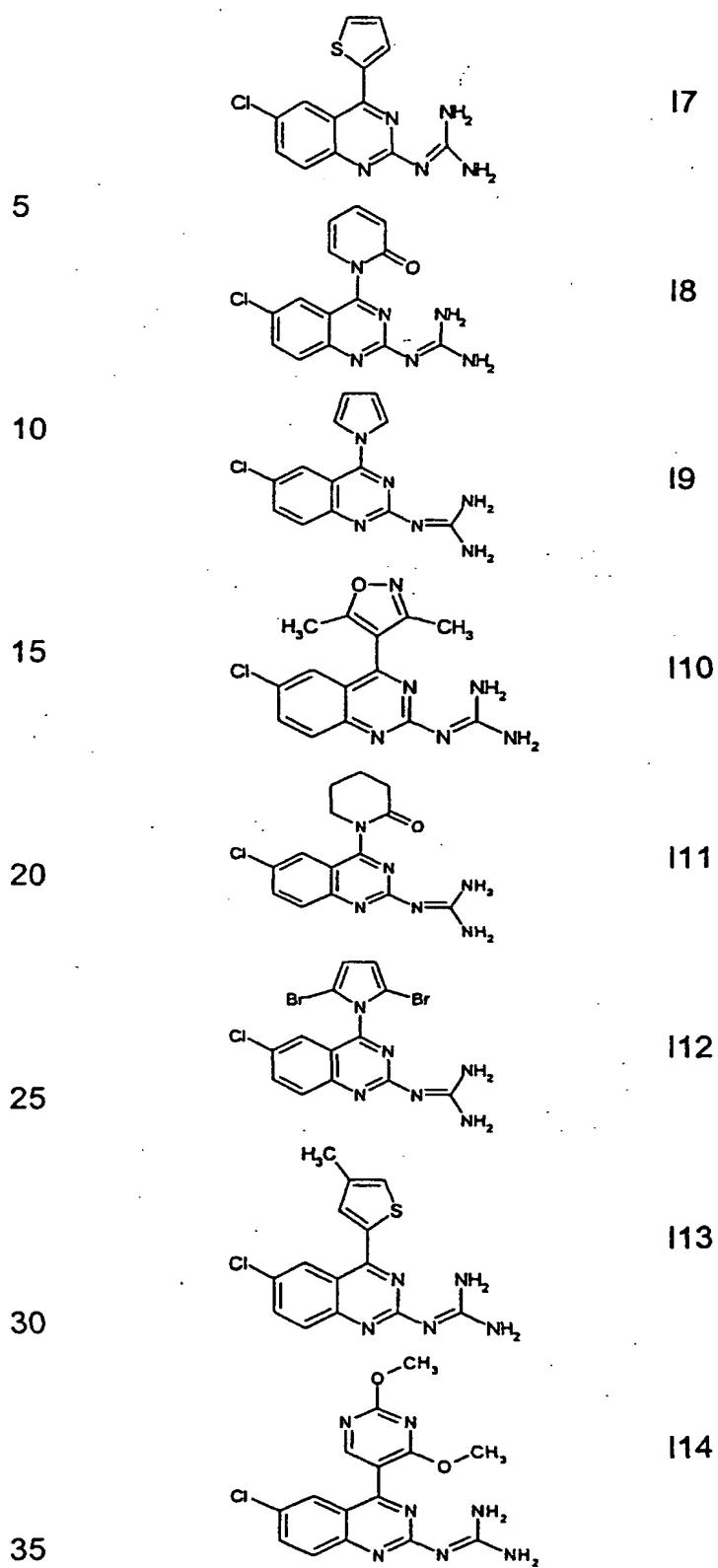


I5

35



I6



8. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche sowie deren Salze und/oder Solvate als NHE 3-Inhibitoren.
- 5 9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 15 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hypertonie, von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzuständen.
- 20 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.
- 25 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache
- 30
- 35

darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akutem oder chronischen Nierenerkrankungen.
5
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von bakteriellen und parasitären Krankheiten.
10
16. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt mindestens eines NHE-3-Inhibitors nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.
15
17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
20
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch eine verstärkte NHE-Aktivität verursacht werden und/oder durch eine Verringerung der NHE-Aktivität beeinflußt werden können.
25

30

35

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten oder Zuständen, die durch erhöhte Aufnahme von Natriumionen und Wasser in Zellen von mit Sauerstoff unversorgten Organen verursacht werden.

5

20. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

10

21. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

15 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate

und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren

20 Arzneimittelwirkstoffs.

22. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Arzneimittelwirkstoffe.

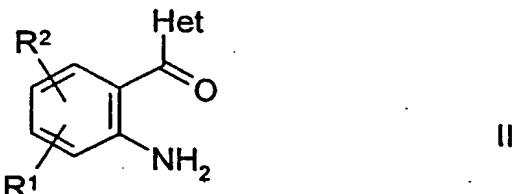
25

23. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

(a)

30 Verbindungen der Formel II

35 worin R¹, R² und Het die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,



mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-arylierten Cyanguanidin der Formel NC-Y umsetzt, worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist

5 oder

(b)

anstatt einer Verbindung der Formel NC-Y eine Verbindung der Formel III

10 $\text{HN}=\text{CX-Y}$

III

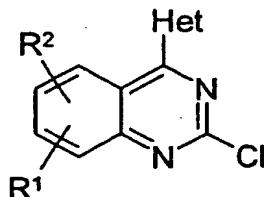
worin X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -O-Aryl bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II umsetzt

15 oder

(c)

Verbindungen der Formel IV

20



IV

worin Het, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben mit

25

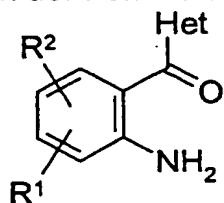
einer Verbindung der Formel HY umsetzt, worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist

30

und gegebenenfalls im Anschluß an die Schritte (a), (b) oder (c) eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

24. Verbindungen der Formel II

35

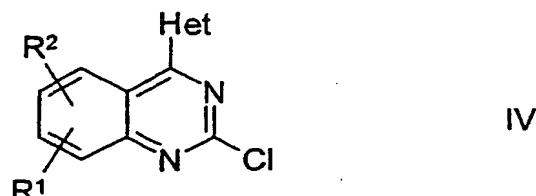


II

worin R¹, R² und Het die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

25. Verbindungen der Formel IV

5



10

worin Het, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D401/04 A61K31/517 A61P13/12 C07D409/04 C07D407/04
 C07D413/04 C07D213/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 79186 A (MERCK PATENT GMBH ;BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLA) 25 October 2001 (2001-10-25) page 1, line 1 -page 4, line 7 ---	1-22
A	EP 0 825 178 A (HOECHST AG) 25 February 1998 (1998-02-25) page 3, line 1 -page 4, line 55 page 10, line 29 - line 30 ---	23-25
A	US 3 956 495 A (LACEFIELD WILLIAM B) 11 May 1976 (1976-05-11) column 1, line 53 -column 2, line 46; example XII; table 1 ---	1-24
X	example XII; table 1 ---	25
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2003

Date of mailing of the international search report

17/03/2003

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Usuelli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13061

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 20469 A (HONG BONG JIN ;MOON JOONG HO (KR); PARK JOON WON (KR); SHIM JEO YO) 14 March 2002 (2002-03-14) page 1, line 1 -page 4, line 25 ---	1-22
A		23-25
X	HUNZIKER F ET AL: "NEUROLEPTIC PIPERAZINYL DERIVATIVES OF 10H-THIENO U3,2-CU1 BENZAZEPINES AND 4H-THIENO U2,3-CU1 BENZAZEPINES" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 16, no. 5, 1981, pages 391-398, XP000654449 ISSN: 0223-5234 table IV ---	24
X	US 3 950 526 A (INABA SHIGEHO ET AL) 13 April 1976 (1976-04-13) Spalte 3, formel (III) example 2 ---	24
X	KYBA E P ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF SUBSTITUTED FLUORENONES AND AZAFLUORENONES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 53, no. 15, 1988, pages 3513-3521, XP000918574 ISSN: 0022-3263 Schema I, Formel 8. Seite 3518, Verbindung 8d ---	24
X	GB 948 888 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 February 1964 (1964-02-05) Seite 2, formula (II) example 6 ---	24
X	US 3 100 770 A (AUGUST SCHMIDT ROBERT ET AL) 13 August 1963 (1963-08-13) Spalte 4, formel XIII column 2, line 2; example 8 ---	24
X	EP 0 530 994 A (MERCK & CO INC) 10 March 1993 (1993-03-10) example 99 ---	24
	-/-	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13061

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOKROSZ J ET AL: "Structure-activity relationship studies of CNS agents. Part 29. N-Methylpiperazino-substituted derivatives of quinazoline, phthalazine and quinoline as novel alphal, 5-HT1A and 5-HT2A receptor ligands" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 31, no. 12, 1996, pages 973-980, XP004071792 ISSN: 0223-5234 Schema I; Verbindungen 24-25 ---	25
X	FR 1 572 121 A (PARKE DAVIS & COMPANY) 27 June 1969 (1969-06-27) page 3, left-hand column, paragraph 5; example 5 ---	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online' Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BRN: 7028562 XP002232263 abstract & BODAJLA ET AL.: COLLECT. CZECH. CHEM. COMMUN., vol. 59, no. 6, 1994, pages 1463-1466, -----	25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13061

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0179186	A	25-10-2001	DE 10019062 A1 AU 9337301 A WO 0179186 A1 EP 1274691 A1 NO 20024997 A	25-10-2001 30-10-2001 25-10-2001 15-01-2003 17-10-2002
EP 0825178	A	25-02-1998	DE 19633966 A1 AT 202338 T AU 713664 B2 AU 3519297 A BR 9704483 A CA 2213714 A1 CN 1174833 A ,B CZ 9702659 A3 DE 59703851 D1 DK 825178 T3 EP 0825178 A1 ES 2158413 T3 GR 3036123 T3 HR 970450 A1 HU 9701416 A2 IL 121590 A JP 10109970 A NO 973850 A NZ 328639 A PL 321748 A1 PT 825178 T SI 825178 T1 SK 113897 A3 TR 9700827 A2 US 6005010 A ZA 9707494 A	26-02-1998 15-07-2001 09-12-1999 26-02-1998 29-12-1998 22-02-1998 04-03-1998 18-03-1998 26-07-2001 03-09-2001 25-02-1998 01-09-2001 28-09-2001 31-08-1998 30-03-1998 23-05-2002 28-04-1998 23-02-1998 28-01-1999 02-03-1998 30-10-2001 31-10-2001 04-03-1998 21-03-1998 21-12-1999 23-02-1998
US 3956495	A	11-05-1976	US 4048312 A	13-09-1977
WO 0220469	A	14-03-2002	WO 0220469 A1	14-03-2002
US 3950526	A	13-04-1976	JP 48021952 B US 3859237 A AT 307422 B BE 765947 A1 CA 957688 A1 CH 553188 A CS 174157 B2 DE 2118315 A1 DK 130115 B FR 2092057 A5 GB 1317338 A HU 162492 B NL 7105220 A NO 131886 B PH 9521 A PH 9313 A SE 378421 B SU 417946 A3 ZA 7102511 A AT 311981 B CH 577982 A5	02-07-1973 07-01-1975 25-05-1973 16-09-1971 12-11-1974 30-08-1974 31-03-1977 04-11-1971 23-12-1974 21-01-1972 16-05-1973 28-02-1973 22-10-1971 12-05-1975 09-01-1976 18-08-1975 01-09-1975 28-02-1974 26-01-1972 10-12-1973 30-07-1976

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13061

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
GB 948888	A 05-02-1964		US 3405122 A US 3100770 A US 3398159 A US 3400128 A US 3407211 A CH 425808 A CH 445501 A CH 445502 A CH 450438 A DE 1445862 A1 FR 1978 M FR 1326838 A NL 122319 C NL 131733 C NL 279830 A NL 6700180 A OA 2394 A SE 303752 B SE 343060 B SE 301811 B SE 317682 B	08-10-1968 13-08-1963 20-08-1968 03-09-1968 22-10-1968 15-12-1966 31-10-1967 31-10-1967 31-01-1968 30-01-1969 10-05-1963 28-03-1967 05-05-1970 09-09-1968 28-02-1972 24-06-1968 24-11-1969
US 3100770	A 13-08-1963		US 3405122 A US 3398159 A US 3400128 A US 3407211 A CH 425808 A CH 445501 A CH 445502 A CH 450438 A DE 1445862 A1 FR 1978 M FR 1326838 A GB 948888 A NL 122319 C NL 131733 C NL 279830 A NL 6700180 A OA 2394 A SE 303752 B SE 343060 B SE 301811 B SE 317682 B	08-10-1968 20-08-1968 03-09-1968 22-10-1968 15-12-1966 31-10-1967 31-10-1967 31-01-1968 30-01-1969 10-05-1963 28-03-1967 05-05-1970 09-09-1968 28-02-1972 24-06-1968 24-11-1969
EP 0530994	A 10-03-1993		AU 2436792 A CN 1071917 A EP 0530994 A1 MX 9204720 A1 WO 9304047 A1 ZA 9206130 A	16-03-1993 12-05-1993 10-03-1993 01-07-1993 04-03-1993 28-04-1993
FR 1572121	A 27-06-1969		CH 437340 A DE 1190951 B NL 292083 A	15-06-1967

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13061

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D401/04 A61K31/517 A61P13/12 C07D409/04 C07D407/04
 C07D413/04 C07D213/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 79186 A (MERCK PATENT GMBH ;BEIER NORBERT (DE); GERICKE ROLF (DE); WILM CLA) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 1, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 7	1-22
A	EP 0 825 178 A (HOECHST AG) 25. Februar 1998 (1998-02-25) Seite 3, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 55 Seite 10, Zeile 29 - Zeile 30	23-25
A	US 3 956 495 A (LACEFIELD WILLIAM B) 11. Mai 1976 (1976-05-11)	1-24
X	Spalte 1, Zeile 53 -Spalte 2, Zeile 46; Beispiel XII; Tabelle 1	25
		-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweitelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

& Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

3. März 2003

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

17/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Usuelli, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/13061

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P, X	WO 02 20469 A (HONG BONG JIN ; MOON JOONG HO (KR); PARK JOON WON (KR); SHIM JEO YO) 14. März 2002 (2002-03-14)	1-22
A	Seite 1, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 25 ---	23-25
X	HUNZIKER F ET AL: "NEUROLEPTIC PIPERAZINYL DERIVATIVES OF 10H-THIENO U3,2-CU1 BENZAZEPINES AND 4H-THIENO U2,3-CU1 BENZAZEPINES" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 16, Nr. 5, 1981, Seiten 391-398, XP000654449 ISSN: 0223-5234 Tabelle IV ---	24
X	US 3 950 526 A (INABA SHIGEHO ET AL) 13. April 1976 (1976-04-13) Spalte 3, formel (III) Beispiel 2 ---	24
X	KYBA E P ET AL: "GENERAL SYNTHESIS OF SUBSTITUTED FLUORENONES AND AZAFLUORENONES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, Bd. 53, Nr. 15, 1988, Seiten 3513-3521, XP000918574 ISSN: 0022-3263 Schema I, Formel 8. Seite 3518, Verbindung 8d ---	24
X	GB 948 888 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5. Februar 1964 (1964-02-05) Seite 2, formula (II) Beispiel 6 ---	24
X	US 3 100 770 A (AUGUST SCHMIDT ROBERT ET AL) 13. August 1963 (1963-08-13) Spalte 4, formel XIII Spalte 2, Zeile 2; Beispiel 8 ---	24
X	EP 0 530 994 A (MERCK & CO INC) 10. März 1993 (1993-03-10) Beispiel 99 ---	24
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/13061

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	MOKROSZ J ET AL: "Structure-activity relationship studies of CNS agents. Part 29. N-Methylpiperazino-substituted derivatives of quinazoline, phthalazine and quinoline as novel alpha ₁ , 5-HT1A and 5-HT2A receptor ligands" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, Bd. 31, Nr. 12, 1996, Seiten 973-980, XP004071792 ISSN: 0223-5234 Schema I; Verbindungen 24-25	25
X	FR 1 572 121 A (PARKE DAVIS & COMPANY) 27. Juni 1969 (1969-06-27) Seite 3, linke Spalte, Absatz 5; Beispiel 5	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online' Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BRN: 7028562 XP002232263 Zusammenfassung & BODAJLA ET AL.: COLLECT. CZECH. CHEM. COMMUN., Bd. 59, Nr. 6, 1994, Seiten 1463-1466,	25

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 24 (Teilweise), 25(Teilweise)

Die Recherche für die Verbindungen der Formeln II und IV ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, wofür in der Gesamtheit der Patentansprüche 24 und 25 eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich dieser Patentansprüche unmöglich. Die Recherche der Patentansprüche 24 und 25 wurde daher beschränkt auf:

Die Verbindungen gemäß der Formel II, in der R1=H, R2=4-C1 und Het die Bedeutungen der Gruppen Het der Einzelverbindungen des Anspruchs 7 hat.

Die Verbindungen gemäß der Formel IV, in der Het die Bedeutungen der Gruppen Het der Einzelverbindungen des Anspruchs 7 hat.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/13061

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 24 (Teilweise), 25 (Teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0179186	A	25-10-2001	DE	10019062 A1	25-10-2001
			AU	9337301 A	30-10-2001
			WO	0179186 A1	25-10-2001
			EP	1274691 A1	15-01-2003
			NO	20024997 A	17-10-2002
EP 0825178	A	25-02-1998	DE	19633966 A1	26-02-1998
			AT	202338 T	15-07-2001
			AU	713664 B2	09-12-1999
			AU	3519297 A	26-02-1998
			BR	9704483 A	29-12-1998
			CA	2213714 A1	22-02-1998
			CN	1174833 A ,B	04-03-1998
			CZ	9702659 A3	18-03-1998
			DE	59703851 D1	26-07-2001
			DK	825178 T3	03-09-2001
			EP	0825178 A1	25-02-1998
			ES	2158413 T3	01-09-2001
			GR	3036123 T3	28-09-2001
			HR	970450 A1	31-08-1998
			HU	9701416 A2	30-03-1998
			IL	121590 A	23-05-2002
			JP	10109970 A	28-04-1998
			NO	973850 A	23-02-1998
			NZ	328639 A	28-01-1999
			PL	321748 A1	02-03-1998
			PT	825178 T	30-10-2001
			SI	825178 T1	31-10-2001
			SK	113897 A3	04-03-1998
			TR	9700827 A2	21-03-1998
			US	6005010 A	21-12-1999
			ZA	9707494 A	23-02-1998
US 3956495	A	11-05-1976	US	4048312 A	13-09-1977
WO 0220469	A	14-03-2002	WO	0220469 A1	14-03-2002
US 3950526	A	13-04-1976	JP	48021952 B	02-07-1973
			US	3859237 A	07-01-1975
			AT	307422 B	25-05-1973
			BE	765947 A1	16-09-1971
			CA	957688 A1	12-11-1974
			CH	553188 A	30-08-1974
			CS	174157 B2	31-03-1977
			DE	2118315 A1	04-11-1971
			DK	130115 B	23-12-1974
			FR	2092057 A5	21-01-1972
			GB	1317338 A	16-05-1973
			HU	162492 B	28-02-1973
			NL	7105220 A	22-10-1971
			NO	131886 B	12-05-1975
			PH	9521 A	09-01-1976
			PH	9313 A	18-08-1975
			SE	378421 B	01-09-1975
			SU	417946 A3	28-02-1974
			ZA	7102511 A	26-01-1972
			AT	311981 B	10-12-1973
			CH	577982 A5	30-07-1976

Formblatt PCT/ISA/21C (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/13061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 948888	A	05-02-1964	US 3405122 A US 3100770 A US 3398159 A US 3400128 A US 3407211 A CH 425808 A CH 445501 A CH 445502 A CH 450438 A DE 1445862 A1 FR 1978 M FR 1326838 A NL 122319 C NL 131733 C NL 279830 A NL 6700180 A OA 2394 A SE 303752 B SE 343060 B SE 301811 B SE 317682 B	08-10-1968 13-08-1963 20-08-1968 03-09-1968 22-10-1968 15-12-1966 31-10-1967 31-10-1967 31-01-1968 30-01-1969 10-05-1963 28-03-1967 05-05-1970 09-09-1968 28-02-1972 24-06-1968 24-11-1969
US 3100770	A	13-08-1963	US 3405122 A US 3398159 A US 3400128 A US 3407211 A CH 425808 A CH 445501 A CH 445502 A CH 450438 A DE 1445862 A1 FR 1978 M FR 1326838 A GB 948888 A NL 122319 C NL 131733 C NL 279830 A NL 6700180 A OA 2394 A SE 303752 B SE 343060 B SE 301811 B SE 317682 B	08-10-1968 20-08-1968 03-09-1968 22-10-1968 15-12-1966 31-10-1967 31-10-1967 31-01-1968 30-01-1969 10-05-1963 05-02-1964 28-03-1967 05-05-1970 09-09-1968 28-02-1972 24-06-1968 24-11-1969
EP 0530994	A	10-03-1993	AU 2436792 A CN 1071917 A EP 0530994 A1 MX 9204720 A1 WO 9304047 A1 ZA 9206130 A	16-03-1993 12-05-1993 10-03-1993 01-07-1993 04-03-1993 28-04-1993
FR 1572121	A	27-06-1969	CH 437340 A DE 1190951 B NL 292083 A	15-06-1967

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

App. No. 10/807,781
Filed: March 24, 2004
Inventor: HOFMEISTER, et al.
Docket No. DEAV2003/0025 US NP
PRIOR ART

Seite 2 von 2